UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 23

CONSIDERATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES SUR LES METRORRAGIES POST-MENOPAUSIQUES D'ORIGINE CORPOREALE

- DEDUCTIONS PRATIQUES -

(Travail de la Clinique obstétricale et du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.
Subventionné par la Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Toulouse)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en avril 1952

PAR

Monique BARRAUD

Ex-Externe des Hôpitaux
Diplômée de Médecine du Travail

Membres du Jury MM. DUCUING, *Président.*
GUILHEM.....
BIMES..... *Assesseurs.*
PONTONNIER
M. POULHES, *Suppléant.*

TOULOUSE
LES ARTISANS DE L'IMPRIMERIE
DOULADOURE
9, rue des Gestes

1952

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 N° 23

CONSIDERATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES SUR LES METRORRAGIES POST-MENOPAUSIQUES D'ORIGINE CORPOREALE

- DEDUCTIONS PRATIQUES -

(Travail de la Clinique obstétricale et du Laboratoire d'Histologie de la Faculté de Médecine de Toulouse.
Subventionné par la Caisse Régionale de Sécurité Sociale de Toulouse)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en avril 1952

PAR

Monique BARRAUD

Ex-Externe des Hôpitaux
Diplômée de Médecine du Travail

Membres du Jury MM. DUCUING, *Président.*
GUILHEM..... } *Assesseurs.*
BIMES..... }
PONTONNIER }
M. POULHES, *Suppléant.*

TOULOUSE
LES ARTISANS DE L'IMPRIMERIE
DOULADOURE
9, rue des Gestes

1952

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM.	LEFEBVRE.
Assesseur		BRUSTIER.
Doyens honoraires		GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. LAFFORGUE. — MM. MÉRIEL. VALLOIS. — MM. RIBAUT. SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, MÉRIEL (P.).
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		(N.).
Anatomie pathologique		FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryoloie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		CADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.
Clinique odonto-stomatologique		CADENAT.
Professeur à titre personnel		BAISSET.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Anatomie	M.	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET.
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERGNAT.
Pharmacie		COUTURIER.
Chimie		RACINE (Ch. de f.).
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.), BAUDOT.	Chirurgie	MM. RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie			DEODATI.
Physique médicale			MARQUÈS.
Obstétrique			PONTONNIER.
Oto-Rhino-Laryngologie			CLAUX.
Urologie			LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		BAUDOT.
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Hydrologie et géologie	MM.	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAÏSSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DEODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Mycologie		MORQUER.
Psychiatrie		GAYRAL.
Physiologie		LAPORTE (Y.).
Histologie		PLANEL.

Secrétaire de la Faculté : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES
D'HOPITAL ET DE LABORATOIRE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Nous remercions tout d'abord très respectueusement Monsieur le Docteur J. Ducuing, Professeur de Clinique chirurgicale et du Cancer, qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, Monsieur le Docteur P. Guilhem, Professeur de Clinique obstétricale, Monsieur le Docteur Ch. Bimes, Maître de Conférences, Agrégé d'Histologie, Monsieur le Docteur A. Pontonnier, Professeur agrégé d'Obstétrique, Monsieur le Docteur J. Poulhès, Maître de Conférences, Agrégé d'Anatomie, qui, en acceptant de juger ce travail, ont confirmé par là tout l'intérêt qu'ils n'ont cessé de nous porter.

Nous voulons exprimer toute notre gratitude à M. le Professeur Guilhem et M. le Professeur Pontonnier qui depuis plusieurs années déjà nous ont guidée dans nos études de Gynécologie, nous ont fait bénéficier de leur précieux enseignement et ont mis à notre disposition les observations qu'ils avaient recueillies.

Nous désirons exprimer tout particulièrement notre profonde reconnaissance à M. le Professeur Bimes qui nous a conduite vers le sujet de notre thèse, n'a cessé de nous conseiller avec la plus grande bienveillance, et à qui nous sommes redevable d'une importante part de ce travail.

Nos remerciements iront également à M. le Docteur H. Planel, Chef de travaux d'Histologie, qui nous a bien souvent conseillée et encouragée dans notre tâche, à M. A. Serres, Moniteur d'Histologie, qui a réalisé avec grande compétence la partie microphotographique de ce travail, et à M^lle^ Lagarde.

INTRODUCTION

Pendant longtemps le problème des métrorragies post-ménopausiques fut dominé par la conception de J. L. Faure pour qui 90 % de ces hémorragies étaient d'origine cancéreuse. Dès lors, l'hystérectomie systématique s'imposait chez toute femme qui perdait du sang après la ménopause.

Cependant des statistiques plus récentes et plus précises sont venues modifier ces notions. C'est l'aspect le plus souvent monosymptomatique de ces métrorragies, l'insuffisance de nos seuls moyens cliniques qui ont poussé à rechercher l'affection en cause au niveau même de la cavité utérine par des méthodes d'exploration plus directes. Parmi celles-ci, l'hystérographie qui peut fournir dans la discussion du diagnostic une contribution non négligeable, ne représente à nos yeux qu'une méthode complémentaire. Il est par contre hors de doute que seul l'examen histologique est susceptible d'apporter les renseignements décisifs concernant à la fois le diagnostic et le pronostic. La richesse et l'importance des éléments fournis par cette étude motive l'orientation essentiellement histologique de ce travail.

En effet, les examens histologiques systématiques nous ont prouvé que des causes certainement très diverses sont capables de provoquer, après la ménopause, une hémorragie corporéale. Dans plus de la moitié des cas, le cancer peut être sûrement exclu et, dans ces cas, l'exérèse systématique de l'utérus qui saigne nous semble souvent injustifiée.

L'un des buts de ce travail est justement de montrer que l'on peut, sans risque grave, surseoir à cette mesure dite de prudence et qui, elle, n'est pas absolument dénuée de risques. Il suffit d'avoir recours à la biopsie par aspiration, que depuis plusieurs années préconisent nos Maîtres, MM. les Professeurs Guilhem, Bimes, Pontonnier, sans avoir encore réussi à dissiper des préjugés qui, du moins en France, ont souvent pour origine une information incomplète et un défaut d'expérience. Ces préjugés s'estomperont sans doute lorsque le point de vue que nous défendons sera partagé par les spécialistes étrangers.

Ce travail s'appuie sur l'étude détaillée de 127 observations de métrorragies d'origine corporéale recueillies par MM. Guilhem, Pontonnier, Bimes.

DÉFINITIONS ET MATÉRIEL D'ÉTUDE

Bien que le titre de cette thèse puisse paraître suffisamment explicite, nous ne jugeons pas inutile d'en préciser exactement l'objet par quelques définitions.

Pris dans son sens éthymologique, le terme de ménopause désigne la disparition des règles, événement clinique extériorisant l'arrêt physiologique de l'activité ovarienne. En réalité, on sait aujourd'hui que cet arrêt est loin d'être brusque, et s'étale au contraire sur de nombreux mois qui précèdent et suivent l'interruption de la menstruation. L'épuisement progressif de l'énergie ovarienne se manifeste, en effet, par l'apparition de cycles anovulaires, au cours desquels l'activité œstrogène de la glande thécale devient de plus en plus faible. Lorsque la fonction endocrine ovarienne est véritablement annulée, des mois se sont écoulés depuis la ménopause clinique. On admet généralement qu'après un délai de deux ans sans menstruation, l'activité ovarienne peut être considérée comme définitivement suspendue. Dès lors, nous réserverons la dénomination de métrorragies post-ménopausiques à des hémorragies utérines survenant chez des malades cliniquement ménopausées depuis plus de deux ans. Il est à peine besoin de signaler que sont exclues de notre étude les hémorragies utérines apparues chez la jeune femme après un syndrome aménorrhéique, généralement lié à l'existence d'une carence hypophysaire gonadotrope : l'hémorragie coïncide alors, le plus souvent, avec une reprise de l'activité cyclique de la glande génitale. Par contre, nous ferons entrer dans le cadre de notre étude les hémorragies utérines survenant chez des malades où la disparition des règles a succédé à une castration chirurgicale ou radiothérapique.

En second lieu, nous aurons seulement en vue les métrorragies post-ménopausiques ayant pour point de départ la paroi de la cavité corporéale, l'hémorragie pouvant résulter d'une lésion organique ou d'une stimulation hormonale aberrante. C'est dire assez que les hémorragies symptomatiques de tumeurs ovariennes retiendront seulement notre attention dans la mesure où ces tumeurs sont susceptibles de provoquer le saignement de la

muqueuse corporeale. Sont egalement exclues de notre étude les hémorragies secondaires à un cancer cervical propagé au corps utérin.

En délimitant ainsi notre travail, nous entendons en outre lui fixer une orientation essentiellement histologique.

Matériel d'étude.

Nous rapportons 127 observations de métrorragies post-ménopausiques d'origine corporéale ayant nécessité une biopsie par aspiration à la canule de Novak. Ce sont les examens histologiques de ces biopsies qui servent de base à notre travail. Ces observations ont été recueillies au cours d'examens effectués en clientèle privée entre le 1er février 1946 et le 1er janvier 1950.

CHAPITRE PREMIER

DONNÉES STATISTIQUES

Il nous semble essentiel de prendre d'abord en considération les données statistiques. Nous nous proposons notamment de confronter notre statistique personnelle avec quelques statistiques relevées dans la littérature médicale. Il est bien certain qu'il est difficile de comparer des statistiques souvent établies sur des bases différentes; de ce fait, nous avons seulement retenu celles où les conditions d'étude se rapprochent des nôtres. Nous avons également éliminé les statistiques portant sur un trop petit nombre de malades, car elles ne permettent pas d'éviter les erreurs dues à cette « loi des séries », bien connue des médecins; nous avons aussi écarté celles où le recul du temps est insuffisant et ne permet pas de juger si l'évolution est venue affirmer ou infirmer le diagnostic établi.

I. Statistiques empruntées à la littérature médicale.

1° *Statistique de* Neuman (1895).

Cette statistique est, croyons-nous, l'une des plus anciennes; elle a été établie à la clinique gynécologique universitaire de Vienne et porte sur 500 malades ménopausées depuis au moins un an, venues consulter pour des troubles divers (36,6 % seulement présentaient des métrorragies).

Si nous détaillons cette statistique en éliminant les affections d'origine cervicale (qui figurent pour 67 %), nous trouvons :

Cancer du corps	11 %
Polype muqueux corporéal	55 %
Myome	2 %
Tumeur ovarienne	2 %
Etiologie inconnue	13 %

2° *Statistique de* Ducuing (1933).

a) Statistique du C.A.C.T. portant sur 266 malades ménopausées depuis au moins un an :

Cancers du col et du corps	92 %
ou, en éliminant les affections cervicales :	
Cancer du corps	57 %
Cancer des ovaires	4 %
Fibromes	8 %
Polype cervical	1 %
Métrites	28 %

b) Statistique de clientèle privée :

Cancers utérins	62 %
ou, en éliminant les affections cervicales :	
Cancer du corps	53 %
Tumeurs de l'ovaire	17 %
Fibromes	15 %
Métrites séniles	7 %
Polype corporéal	5 %

3° *Statistique de* Breipohl (1932)

portant sur 118 examens histologiques provenant de curettages effectués chez des femmes métrorragiques et ménopausées depuis au moins six mois.

Cancer du corps	17
Endomètre atrophique	76
Endomètre en prolifération	25

4° *Statistique de* Béclère (1936)

portant sur 26 métrorragies post-ménopausiques dont le diagnostic fut fait par hystérographie :

Cancer du corps	42 %
Métrite sénile	23 %
Polype bénin	12 %
Fibrome sous-muqueux	4 %
Salpingite kystique	4 %
Lésion bénigne d'étiologie indéterminée	15 %

5° *Statistique de* Brock et Cantor (1951)

parmi les métrorragies apparues au moins un an après la ménopause, 82,68 % sont d'origine corporéale et se répartissent ainsi:

Cancer de l'endomètre	25,4 %
Sarcome	3,11 %
Polype corporéal	10,4 %

Fibromyome	7,28 %
Hyperplasie de l'endomètre	9,36 %
Traitement hormonal	11,45 %
Pyomètre	6,28 %

II. Statistique personnelle.

Les 247 cas figurant dans cette statistique appartiennent à la statistique d'une Clinique gynécologique privée (Professeur P. Guilhem et Professeur A. Pontonnier). Tous les examens histologiques ont été effectués par le même spécialiste (Professeur C. Bimes), et l'histologie a servi de base à l'établissement de la statistique.

1° Métrorragies d'origine cervicale (120 cas) :			48,6 %.
Epithéliomas	42	cas	17 %
Lésions bénignes importantes :			
Polypes volumineux	29	«	11,7 %
Métrites cervicales	19	«	7,7 %
Lésions bénignes discrètes (1)	30	«	12,2 %
2° Métrorragies d'origine corporéale (127 cas) :			51,4 %.
Epithéliomas primitifs	41	«	16,7 %
Epithéliomas secondaires (2)	1	«	0,4 %
Sarcomes	3	«	1,2 %
Fibromes (3)	29	«	11,8 %
Polypes muqueux corporéaux	9	«	3,6 %
Endométrites (4)	3	«	1,2 %
Endomètres folliculiniques ou hyperfolliculiniques :			
Reprises de l'activité ovarienne	14	«	5,6 %
Métrorragies post-hormonothérapie	4	«	1,6 %
Métrorragie par tumeur ovarienne hyperfolliculinisante (4)	1	«	0,4 %
Endomètres atrophiques	22	«	8,9 %

(1) Le contrôle endo-utérin à la seringue de Novak n'a ramené qu'un endomètre atrophique.

(2) Il s'agissait d'un épithélioma de la trompe de Fallope.

(3) Sept cas concernent des hémorragies utérines apparues plusieurs années après castration radiothérapique pour fibrome.

(4) Un cas correspond à une endométrite tuberculeuse.

En ne considérant que les métrorragies d'origine corporéale :

Épithéliomas	33,1 %
Sarcomes	2,4 %
Fibromes	22,8 %
Polypes	7,1 %
Endométrites	2,4 %
Endomètres folliculiniques	14,9 %
Endomètres atrophiques	17,3 %

La lecture de ces statistiques montre immédiatement ce qu'aurait d'artificiel une confrontation trop stricte des chiffres. Les conditions dans lesquelles ces statistiques ont été établies sont, en effet, loin d'être superposables, et il est utile d'attirer tout particulièrement l'attention sur ce point par une série de remarques.

Remarquons d'abord que certains auteurs ont tenu compte à la fois des métrorragies d'origine corporéale et des métrorragies d'origine cervicale. Bien que ces dernières sortent du cadre que nous avons fixé à notre étude, nous avons jugé utile de produire nous-même une statistique d'ensemble. Il est d'ailleurs évident que, dans un nombre important de cas, il est difficile de dire si la cause déterminant l'hémorragie est corporéale ou cervicale. Il s'agit notamment des cas où l'examen gynécologique décèle une lésion cervicale discrète, telle qu'un polype lenticulaire ou une exulcération d'étendue restreinte. Nous n'avons classé ces observations dans le groupe des métrorragies d'origine cervicale que lorsque, par la mise en jeu d'investigations complémentaires, il n'a pas été possible de reconnaître une autre explication au trouble fonctionnel. Dans quelques cas, au contraire, l'examen attentif de la malade a prouvé que la lésion cervicale était, sinon symptomatique, du moins associée à une lésion corporéale plus importante, telle que, par exemple, un épithélioma corporéal. Ces cas ont évidemment été classés dans le groupe des métrorragies d'origine corporéale.

Remarquons en second lieu que, pour certains auteurs, une aménorrhée durant un an, voire six mois, semble un critère suffisant pour intégrer une hémorragie dans le groupe des métrorragies post-ménopausiques. Pour d'autres (et nous sommes de ceux-là), le délai requis est porté à 2 ans. Le pourcentage

des cas où l'hémorragie utérine traduit une simple reprise de l'activité ovarienne sera donc plus élevé dans la première éventualité que dans la seconde. Il est également possible que le pourcentage des cancers cervicaux soit également plus élevé, car ces cancers semblent particulièrement fréquents dans cette période incertaine qui marque l'installation de la ménopause.

En outre, le caractère plus ou moins récent de la statistique étudiée, comme aussi l'utilisation d'une terminologie qui a varié, rendent souvent bien difficile des comparaisons de détail. Ainsi, ni Neumann, ni Ducuing ne font mention des hémorragies provoquées par un trouble hormonal, pour la raison qu'au moment où furent établies leurs statistiques, la notion de métrose était encore imprécise. C'est là aussi un élément qui manque dans la statistique de Béclère, car cette statistique est établie en fonction des seules données de l'hystérographie et ne tient pas compte des indications pourtant précieuses de l'examen histologique. Aussi Béclère englobe-t-il probablement sous la dénomination de « métrites séniles » des cas assez disparates, la véritable inflammation de la muqueuse corporéale étant, nous le verrons, exceptionnelle après la ménopause.

La nature de la clientèle qui a servi de base à l'établissement d'une statistique est enfin un élément dont il convient de tenir largement compte dans son interprétation. En effet, le hasard n'est pas seul responsable du fait que, d'une statistique à l'autre, de notables variations apparaissent dans les pourcentages relatifs à une affection déterminée. Pour prendre un exemple, il est bien évident que le pourcentage des cancers cervicaux sera tout particulièrement élevé dans un centre anticancéreux vers lequel sont dirigés, en vue d'un traitement physique adéquat, la plupart des cas observés dans les divers services chirurgicaux d'un groupement hospitalier. Ceux-ci conserveront par contre les cancers corporéaux, la plupart des fibromes et, plus généralement, toutes les affections relevant uniquement de la chirurgie. Les métrorragies qui ne font pas leur preuve seront enfin le lot des services de gynécologie.

La statistique que nous avons produite fait seulement état d'observations recueillies dans la clientèle privée d'une Clinique de Gynécologie. Ici, en effet, paraissent réunies des conditions donnant aux chiffres une valeur optimum. Dans un centre cita-

din, c'est en général au gynécologue que s'adresse une malade alertée par le symptôme métrorragie, apparu après la ménopause. C'est aussi le gynécologue qui semble le mieux qualifié pour conduire l'examen clinique selon des règles codifiées par une longue expérience, et pour faire éventuellement appel à l'investigation complémentaire lui paraissant la plus adéquate pour l'édification d'un diagnostic précis. D'autre part, une clientèle privée est, à l'heure actuelle, bien éduquée par les organismes de propagande, et notamment bien avertie des choses du cancer : dès le premier trouble, l'avis du spécialiste sera sollicité, et dans la statistique que celui-ci établira, figureront ces cas rarement observés dans une consultation hospitalière, où l'hémorragie utérine a été un accident isolé et sans lendemain. Souvent enfin, une lésion cancéreuse sera vue à un stade initial, et le problème du dépistage précoce des cancers utérins se posera plus souvent qu'en milieu hospitalier.

La lecture de notre statistique appelle quelques considérations.

La plus importante nous semble être le fait que, par rapport à l'ensemble des métrorragies post-ménopausiques, on relève seulement 35,3 % de cancers. Après le cancer figure, pour un chiffre presque équivalent, le vaste groupe des lésions cervicales bénignes (29,4 %). Le fibrome utérin paraît directement en cause dans 11,8 % des cas, et ce chiffre est peut-être au-dessous de la réalité, car il est vraisemblable qu'un myome sous-muqueux est souvent à l'origine de ces hémorragies isolées, dont l'étiologie n'a pu être précisée (8,9 % des cas) : le col était parfaitement sain, la muqueuse corporéale atrophique, et la disparition du trouble a rendu inutile l'hystérographie projetée.

Un fait également est significatif : c'est le pourcentage, identique après la ménopause, des cancers cervicaux et des cancers corporéaux. Si l'on songe que, dans tous les cas d'épithéliomas corporéaux qui figurent dans notre statistique, le diagnostic a été établi à la suite d'une biopsie par aspiration, on perçoit déjà tout l'intérêt que présente cette méthode dans le dépistage des néoplasies corporéales.

Enfin, on remarquera, avec quelque surprise, que notre statistique fait seulement état de deux observations où la métrorragie était symptomatique d'une tumeur annexielle : dans un cas, il s'agissait d'une tumeur ovarienne hyperfolliculinisante : dans

un autre cas, la métrorragie était provoquée par la métastase utérine d'un cancer tubaire. Ce très faible pourcentage laisserait supposer que les tumeurs annexielles sont exceptionnelles après la ménopause, interprétation qui serait parfaitement erronée. En réalité, les tumeurs ovariennes, qu'elles soient bénignes ou malignes, sont loin d'être rares chez la femme ménopausée, mais, hormis les deux éventualités signalées, il est rare que leur développement s'accompagne d'hémorragies utérines (dans 14 % seulement des cas dans la statistique de MONTGOMERY). Cela explique d'ailleurs pourquoi le gynécologue voit moins de tumeurs ovariennes que le chirurgien.

Au terme de cette discussion, il nous semble qu'une conclusion importante se dégage non seulement de notre statistique, mais aussi de la confrontation avec les statistiques puisées dans la littérature : c'est que, compte tenu des importants correctifs devant intervenir dans l'interprétation de certaines statistiques, *on peut situer autour de 40 % le nombre de cas où le cancer est en cause*. Nous sommes persuadés que ce chiffre est très voisin de la réalité. En conséquence, nous n'hésitons pas à avancer que la pratique systématique de l'hystérectomie totale dans le traitement des métrorragies post-ménopausiques nous semble devenue un dogme abusif. L'un des buts que nous avons en vue dans l'étude qui va suivre est de montrer que, par un examen méthodique et le choix d'une technique adéquate d'exploration endo-utérine, il est certainement possible, dans un nombre important de cas, d'éviter une solution de facilité qui, quoi qu'on en puisse dire, n'est pas sans comporter quelques risques.

CHAPITRE II

HISTOLOGIE DE L'ENDOMÈTRE MÉNOPAUSIQUE

I. Généralités.

Abstraction faite de la mince séreuse qui le revêt, le corps utérin est constitué par deux tuniques:

— une musculeuse très épaisse, qui a permis d'assimiler l'utérus à un muscle creux;

— une muqueuse dont l'épaisseur varie suivant les phases de l'activité génitale : c'est l'endomètre.

La musculeuse corporéale est formée par des fascicules de fibres lisses, dont l'orientation variable conduit à distinguer :

— deux couches fondamentales, que l'on retrouve chez tous les mammifères mais qui sont spécialement minces chez les Primates : ce sont la couche circulaire interne et la couche longitudinale externe;

— une couche interposée entre les deux précédentes, spéciale aux Primates et remarquablement épaisse : c'est la couche plexiforme ou myomètre proprement dit. Les fibres qui la composent sont groupées en fascicules orientés en tous sens et circonscrivant des cavités vasculaires anfractueuses : les lacs veineux. L'existence, chez la plupart des Mammifères, d'une véritable couche vasculaire dans l'intervalle des deux couches fondamentales, a donné à penser que le myomètre des Primates s'est formé par coalescence des parois musculaires de troncules appartenant à un riche plexus veineux. Les lacs veineux du myomètre sont tantôt dilatés, tantôt fissuraires : c'est qu'il existe dans l'utérus une circulation de repos et une circulation fonctionnelle.

La muqueuse corporéale ou endomètre comporte, à l'état de repos fonctionnel :

un épithélium superficiel, cylindrique;

— des diverticules glandulaires rectilignes, régulièrement circulaires sur les coupes transversales; leur lumière étroite est limitée par un épithélium également cylindrique, sans activité cinétique ni sécrétoire; au niveau de leur extrémité profonde, ces tubes s'enfoncent faiblement dans les interstices conjonctivo-vasculaires : c'est le chorion cytogène.

A partir de la puberté, on peut distinguer deux couches dans la muqueuse corporéale :

— une couche basale, mince, qui théoriquement ne subit pas de modifications au cours des différentes phases du cycle œstral, et qui, en tous cas, ne devient pas déhiscente au moment de la menstruation;

— une couche superficielle, dite fonctionnelle parce qu'elle est remarquablement sensible à l'action des hormones ovariennes; elle sera expulsée au moment de l'hémorragie menstruelle.

C'est à partir de la couche basale que la muqueuse corporéale se régénère après la menstruation.

L'irrigation sanguine du corps utérin est assurée par les artères hélicines, branches de l'artère utérine, qui traversent le myomètre, en abandonnant des collatérales qui viennent déboucher dans les lacs veineux et qui, à proximité de leur terminaison, présentent un renflement considéré par KEIFFER comme un organe neuro-myo-artériel, susceptible justement de régler le débit circulatoire. Les artères hélicines sont prolongées vers l'endomètre par les artères radiales. Parvenues à proximité de la muqueuse corporéale, celles-ci donnent naissance à deux catégories d'artérioles : les unes, courtes, viennent se capillariser dans la couche basale de l'endomètre; les autres sont munies à leur origine d'un petit renflement sphinctérien, et sont destinées à la couche fonctionnelle : ce sont les artérioles spiralées, qui, parvenues au contact de l'épithélium superficiel, se résolvent en un riche réseau capillaire sous-épithélial, d'où se détachent des branches récurrentes, « en fontaine », se distribuant dans toute l'épaisseur de la couche fonctionnelle.

Les veines utérines prennent naissance dans un plexus situé dans la partie superficielle de l'endomètre, au-dessous du réseau capillaire sous-épithélial. Elles descendent ensuite radiairement, recevant de nombreuses collatérales. Parvenues dans le myo-

mètre, elles assurent le drainage des lacs veineux de la couche plexiforme. Sur leur trajet, KEIFFER a également décrit des dispositifs spéciaux, les cœurs veineux, comportant essentiellement une zone moyenne dilatée, comprise entre deux zones sphinctériennes.

Le corps utérin possède une riche vascularisation lymphatique, peu étudiée par les histologistes. Il existe, tout d'abord, au niveau du chorion cytogène, des orifices lymphatiques lacunaires, souvent distendus, qui se rassemblent en troncs volumineux accompagnant les vaisseaux sanguins dans le myomètre en leur constituant parfois une véritable gaine. Ces lymphatiques sont tributaires des ganglions hypogastriques.

Les nerfs de l'utérus sont peu connus. Ils appartiennent évidemment au système organo-végétatif et sont tributaires des volumineux ganglions hypogastriques, latéro-cervicaux. Il existe également, dans l'épaisseur du myomètre des cellules nerveuses et des éléments chromaffines, dispersés le long des tractus fibro-vasculaires. Cette dispersion fait perdre de vue le fait que la masse qu'ils représentent n'est probablement pas négligeable. Enfin, au niveau du myomètre comme au niveau de l'endomètre, il existe un riche réseau terminal de cellules interstitielles, sur lequel CHAMPY et COUJARD ont récemment attiré l'attention en montrant que son affinité pour certaines substances telles que l'iodure d'osmium semble impliquer une forte teneur en produits voisins de l'adrénaline.

Au niveau de l'ostium uterinum, l'endomètre succède sans transition à la muqueuse dépourvue de glandes qui revêt l'isthme tubaire. Au niveau de l'orifice interne du canal cervical, la transition est également brusque entre l'endomètre et la muqueuse endocervicale. Celle-ci doit retenir quelques instants notre attention, car la connaissance précise de sa structure nous sera indispensable lorsque nous discuterons de certains problèmes d'histopathologie, tels que celui fort controversé de l'origine de certains cancers corporéaux.

La muqueuse endocervicale comporte :

— un épithélium superficiel à hautes cellules cylindriques, très claires, chargées de mucus;

— des glandes ramifiées, volumineuses, pénétrant souvent

profondement dans l'épaisseur du muscle cervical; leur épithelium, cylindrique et mucipare, est identique à l'épithélium superficiel;

— un chorion conjonctif celluleux, mais soutenu par une trame collagène qui fait défaut au niveau de l'endomètre corporéal.

Les glandes cervicales sont remarquablement stables. Dans les conditions physiologiques, les stimulations ovariennes n'y déterminent jamais de phénomènes de prolifération. Par contre, la sécrétion de mucus est nettement influencée par le taux des œstrogènes, et la glaire cervicale qui apparaît au milieu du cycle extériorise cette stimulation. Il semble, en outre, que les processus de métaplasie malpighienne de l'épithélium endocervical, parfois propagés à l'épithélium glandulaire, et qui sont d'observation courante, relèvent d'un état d'hyperfolliculinie. Enfin, rappelons que c'est à partir des glandes cervicales que se constituent ces volumineux kystes auxquels les gynécologues attribuent la dénomination d'œufs de Naboth.

Au niveau de l'orifice externe du canal cervical, à la muqueuse endocervicale succède la muqueuse dermo-papillaire du museau de tanche, que revêt un épithélium malpighien de type vaginal, reposant sur un derme fibreux, très compact, dépourvu de glandes.

A la suite des parités, le dispositif anatomique se modifie, en ce sens que l'orifice externe du canal cervical s'élargit au point que l'on peut décrire au museau de tanche :

— un versant externe, que revêt la muqueuse exocervicale;

— un versant interne, que revêt la muqueuse endocervicale.

Au-dessus de la limite circonférentielle qui marque la jonction entre ces deux types de muqueuses, se trouve une portion endocervicale qui joue en pathologie un rôle de premier plan. Le chorion conjonctif y fait à peu près constamment l'objet d'une petite réaction inflammatoire, qui se traduit par l'apparition d'un infiltrat leucocytaire plus ou moins discret. La congestion des couches superficielles du chorion y détermine fréquemment la production de courtes végétations polypoïdes. Enfin, la métaplasie malpighienne de l'épithélium superficiel y est d'observation courante. Bien que cette zone représente également un lieu d'élection pour le développement des épithéliomas cervicaux

épidermoïdes, nous nous sommes toujours refusé à considérer les phénomènes de métaplasie malpighienne de l'épithélium cervical comme un stade précédant le cancer et impliquant nécessairement de ce fait une suspicion.

La structure de la muqueuse cervicale semble très peu influencée par l'installation de la ménopause. L'épithélium endocervical et les glandes qui en émanent conservent, après la ménopause, leur différenciation mucipare caractéristique, mais l'activité sécrétoire des cellules épithéliales sera évidemment très discrète.

Après cette digression qui ne sera pas inutile sur la structure de la muqueuse cervicale, nous allons désormais consacrer toute notre attention à l'étude de l'endomètre ménopausique. Le myomètre ne subit, en effet, après la ménopause, qu'une très lente involution. Les vaisseaux qui le sillonnent sont souvent collabés, et le muscle, sillonné de tractus fibreux, devient remarquablement compact.

L'endomètre corporéal se présente, chez la femme ménopausée, sous deux aspects différents, et nous distinguerons :

— l'atrophie typique de l'endomètre;

— l'atrophie kystique de l'endomètre.

II. Atrophie typique de l'endomètre.

Dans son ensemble, l'endomètre est très mince.

L'épithélium superficiel est constitué par une assise de cellules prismatiques et basses, petites, étroitement tassées, pauvres en cytoplasme. Çà et là, l'épithélium émet dans la profondeur du chorion des invaginations glandulaires peu nombreuses, petites, rectilignes, présentant une lumière étroite ou même virtuelle. On ne rencontre pas de mitoses. Le chorion est celluleux mais compact, avec une fine tramule collagène assurant sa stabilité; il n'existe ni œdème interstitiel, ni infiltrat leucocytaire (fig. 1). Autour de ce type, Novak et Richardson signalent quelques variantes: l'endomètre conserve parfois une certaine épaisseur et renferme des glandes encore volumineuses que revêt un épithélium relativement haut, sans que toutefois l'on y discerne une quelconque activité cinétique ou sécrétoire. Le chorion demeure d'ailleurs stable et compact, celluleux, avec une trame collagène serrée.

Quant aux vaisseaux, leur étude est particulièrement intéressante pour interpréter certaines hémorragies spontanées chez la femme ménopausée.

Peu après la ménopause, une involution frappe le système artériel et progresse rapidement, au point qu'il n'est plus possible de trouver sur les coupes de formations rappelant les artérioles spiralées de la période d'activité génitale. On ne décèle plus leurs vestiges que dans la partie profonde de l'endomètre où ils se présentent sous l'aspect de tractus fibreux parfois pelotonnés, ou même agglomérés en une petite sphérule fibro-hyaline. Gianaroli signale toutefois, la relative fréquence de télangiectasies (26 % des cas), pouvant s'étendre des capillaires de l'endomètre à ceux du myomètre, et qu'il rapporte soit à un processus d'artériosclérose soit à la persistance d'un stimulus ovarien.

Pour notre part, nous avons pu constater que les trajets veineux de l'endomètre sont fréquemment dilatés. Il n'est pas rare de rencontrer de gros paquets variqueux, en situation très superficielle. La présence, à proximité de la cavité utérine, de volumineuses lacunes vasculaires, souvent dilatées et possédant une paroi fragile, est probablement à l'origine de certaines métrorragies post-ménopausiques.

Telle est l'image normale de l'endomètre chez la femme ménopausée. Mais il existe un autre aspect auquel il ne semble pas devoir être attribué de signification pathologique : c'est celui que réalise l'atrophie kystique.

III. Atrophie kystique de l'endomètre.

Il arrive parfois de rencontrer, dans la série des coupes, des glandes très dilatées, au point d'atteindre la dimension des dilatations kystiques caractérisant l'hyperplasie folliculinique. Ces kystes, dont la lumière renferme une substance amorphe, siègent ordinairement près de la surface de l'endomètre (fig. 1), faisant parfois hernie à l'intérieur de la cavité utérine, en refoulant l'épithélium superficiel qui paraît laminé à la surface de ces bosselures.

Ces aspects ont été décrits depuis plusieurs années, et souvent du reste interprétés comme l'indication d'une hyperplasie, en

raison de leur analogie avec l'image classique de la muqueuse « en fromage de gruyère ».

En réalité, cette interprétation ne résiste pas à un examen tant soit peu attentif. L'épithélium glandulaire qui reçoit ces

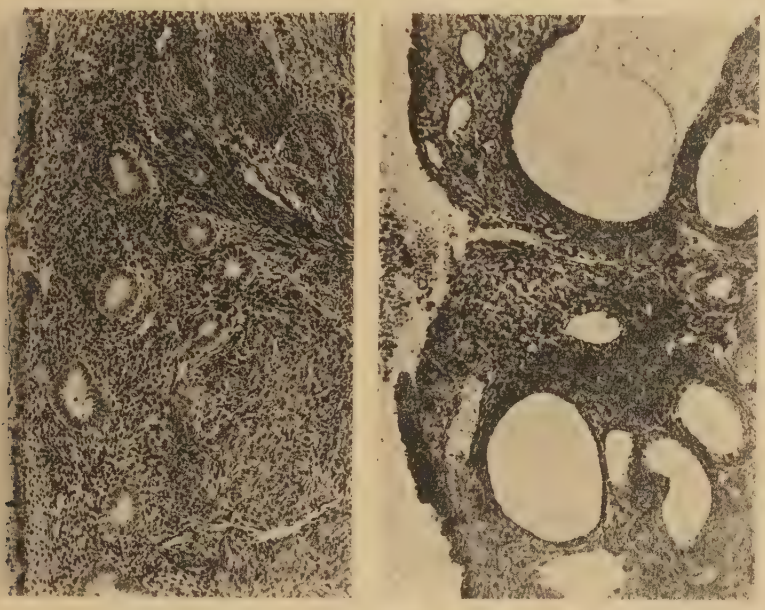

Fig. 1. — A gauche, endomètre ménopausique : atrophie simple de la muqueuse corporéale, très mince, renfermant quelques glandes petites, espacées, quiescentes, dans un chorion cytogène compact, stable.
A droite, endomètre ménopausique, avec atrophie kystique des glandes : la muqueuse corporéale est mince, mais renferme quelques volumineux kystes glandulaires, à revêtement endothéliforme.

productions kystiques est bas, endothéliforme, sans aucun indice d'activité cinétique; de même, le chorion qui les environne est fibreux, bien différent du chorion œdémateux de la muqueuse hyperplasique ou simplement en phase de prolifération.

Diverses interprétations de cet aspect kystique de l'endomètre ont été proposées; Novak, qui lui consacra plusieurs études, le qualifie d' « hyperplasie régressive »; il serait l'image, le vestige, et en quelque sorte le véritable « fossile » de l'hyperplasie pouvant accompagner les derniers cycles anovulaires de la préménopause. Faulkner et Douglas reprennent en 1949 la même théorie et s'appuient sur le fait que tous les termes de passage

peuvent s'observer entre l'hyperplasie authentique et sa forme régressive. Gianaroli estime que ces images impliquent la persistance d'une petite activité sécrétoire de l'ovaire. A notre avis, la structure de ces kystes, leur aspect manifestement quiescent suggèrent beaucoup plus l'idée d'une simple distension passive que celle d'un phénomène de prolifération. C'est aussi l'opinion de Speert. Nous pensons que ces kystes se forment par suite d'un processus de rétention, résultant de l'oblitération de la glande à proximité de son émergence. Une constatation histologique vient étayer cette hypothèse : dans des coupes sériées de l'endomètre, il est souvent impossible de mettre en évidence une continuité entre les glandes et la surface de l'épithélium. Selon Speert, la distension glandulaire serait précédée par la desquamation de cellules épithéliales, ces cellules subissant ensuite une cytolyse. Sur les coupes colorées par le muci-carmin, nous avons pu constater que le contenu de ces kystes se colore fortement en rose. Ce mucus peut sans doute provenir d'une dégénérescence d'éléments desquamés, mais il nous semble qu'il traduit aussi une petite activité sécrétoire des cellules épithéliales. Dès lors, nous comprenons pourquoi la seringue de Novak, explorant la cavité utérine, ramène assez fréquemment des flocons muqueux; ils ne proviennent pas nécessairement de l'endocol, mais aussi de ces formations kystiques, déchirées par la canule.

L'endomètre peut présenter l'aspect de l'atrophie kystique dans toute son étendue; parfois cette atrophie kystique ne s'observe qu'en des points localisés, notamment au niveau du fond utérin, où elle peut prendre l'aspect d'une masse adénomateuse sessile.

Au terme de cette étude sur l'histologie de l'endomètre ménopausique, nous pouvons nous demander si nous avons envisagé tous les aspects que l'on peut rencontrer lorsqu'aucun trouble fonctionnel ne se manifeste. Peu d'auteurs ont abordé cette question. Nous citerons toutefois deux publications particulièrement intéressantes.

Dans une étude systématique de l'endomètre de 137 femmes ménopausées depuis au moins deux ans et présentant ou non des métrorragies, Novak et Richardson ont relevé :

— Quatre observations où l'endomètre était en prolifération sans qu'aucun signe fonctionnel n'extériorisa cette activité œstrogène;

— Quatorze observations où l'endomètre était franchement hyperplasique, alors qu'aucune manifestation clinique n'extériorisait cet état d'hyperfolliculinie.

Par contre, SPEERT, examinant 60 utérus normaux enlevés par voie vaginale pour prolapsus, deux ans au moins après la dernière menstruation, n'a jamais trouvé d'hyperplasie; les seuls aspects qu'il signale sont celui de l'atrophie simple et celui de l'atrophie kystique.

Nous considérons que ce sont là les deux seuls aspects normaux ou subnormaux de l'endomètre ménopausique.

CHAPITRE III

TUMEURS MALIGNES

1. Les cancers primitifs du corps de l'utérus dérivent :

— soit des formations épithéliales de l'endomètre : ce sont les épithéliomas; ils sont de beaucoup les plus fréquents;

— soit du chorion de l'endomètre;

— soit des éléments musculo-conjonctifs du myomètre, ces deux dernières catégories étant des sarcomes.

2. Les cancers secondaires, bien que rares, peuvent cependant s'observer au niveau de l'utérus.

Nous ne parlerons évidemment pas ici du chorio-épithélioma, néoplasie prenant naissance à partir du revêtement trophoblastique des villosités choriales, qui ne se rencontre qu'en période d'activité génitale et qui généralement vient compliquer une grossesse molaire.

On pourrait croire que, du point de vue histologique, tout ou presque a été dit à propos des cancers du corps utérin. Dans l'esprit du praticien, le cancer corporéal a bonne réputation : c'est avant tout l'épithélioma cylindrique de l'endomètre, essentiellement exophytique, dont la cure radicale est généralement obtenue par l'hystérectomie totale. Lors du récent Congrès de Gynécologie de La Baule, P. Florentin a montré qu'en réalité le cancer de l'endomètre présente un incontestable polymorphisme structural. Nous désirons ici insister sur cette notion, et l'intérêt de cette étude ne sera pas seulement de signaler quelques curiosités histo-pathologiques, mais aussi de montrer qu'un diagnostic histologique précis fournit d'utiles indications dans l'établissement d'un pronostic. L'examen histologique systématique des pièces d'hystérectomie est à ce titre fort instructif. Nous désirons également montrer que, pour un diagnostic précoce, la biopsie par aspiration constitue le procédé de choix, aussi sûr et incontesta-

blement plus simple que le curettage-biopsique, autrement fidèle que la pratique des frottis cervico-vaginaux.

Dans les considérations qui suivent, nous avons tenu compte des documents recueillis sur un matériel de triple provenance, comprenant :

— les préparations effectuées après biopsie à la seringue;

— les préparations effectuées, au Centre du Cancer, après curettage-biopsique;

— douze pièces d'hystérectomie.

Ce matériel correspond par conséquent à 107 observations de cancer du corps.

I. ÉPITHÉLIOMA (97 cas).

Nous rapportons ici 97 observations d'épithélioma; le diagnostic fut porté dans 45 cas après biopsie par aspiration. Parmi ces 45 cas, 42 appartiennent à des métrorragies post-ménopausiques et correspondent aux observations de notre statistique générale.

Extraites d'une série de 1.400 biopsies effectuées dans le même temps par notre méthode, ces 45 observations représentent par conséquent un peu plus de 3 % du tout venant gynécologique. Mais ce chiffre ne donne qu'une idée imparfaite de la fréquence des cancers corporéaux, car la notion d'âge doit être prise en considération. En effet, nos 45 observations concernent des malades venues consulter pour des hémorragies apparues soit après la ménopause, soit pendant la phase du déséquilibre endocrinien qui accompagne cet événement physiologique. La malade la plus jeune avait 45 ans. Deux malades avaient respectivement 47 et 48 ans. Toutes les autres malades avaient atteint ou dépassé la cinquantaine. Nous voyons donc que s'il est classique, il est également vrai de dire que le cancer du corps est le cancer de la femme âgée; le cancer post-ménopausique ne constitue pas cependant la totalité des cas : les 42 observations de notre statistique d'ensemble constituent les 6 % environ du nombre total des épithéliomas corporéaux observés. Parmi les chiffres cités par Labry et Duroux dans leur rapport au XIV[e] Congrès de Gynécologie, le cancer préménopausique atteindrait selon les statistiques 15 à 20 % (Congrès Italien de 1936), 21 % sur 333 cas à la Clinique Mayo, 10 à 15 % pour Delannoy et Gautier de Lille.

Dans la statistique d'ensemble de Guilhem, Pontonnier et Bimes, le pourcentage des cancers corporéaux s'élève à 21 % à partir de 45 ans et approche 50 % dans l'intervalle compris entre 55 et 60 ans. Si on établit une courbe en tenant compte seulement des cas de cancer, on constate que le plus grand nombre de cas a été observé dans la période comprise entre 52 et 57 ans.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de comparer sur ce point précis la statistique que nous produisons avec la statistique établie dans le même laps de temps au Centre Régional Anticancéreux. En quatre ans, le Laboratoire d'Anatomie pathologique du Centre a enregistré 58 observations de cancers corporéaux dont le diagnostic a été porté après curettage-biopsique; or, le plus grand nombre de ces cas a été observé dans la période comprise entre 56 et 61 ans. Cette constatation est à première vue significative. En réalité, nous ne saurions lui accorder une valeur excessive. En effet, une clientèle privée est composée en majeure partie de citadins, éduqués par les organismes de propagande, souvent très avertis des choses du cancer, parfois même cancérophobes. Il n'en est malheureusement pas ainsi des malades examinées en consultation hospitalière, et souvent plusieurs années se sont écoulées entre l'apparition du premier symptôme et la date du premier examen.

Par ailleurs, il est curieux de remarquer combien la fréquence du cancer du corps par rapport au cancer du col est diversement appréciée. Les statistiques anciennes le considéraient comme infiniment plus rare que ce dernier. A l'heure actuelle, on estime généralement que les cancers du corps représentent 20 % environ des cancers utérins, et même davantage pour certains auteurs.

C'est presque toujours l'apparition de métrorragies qui incite les malades à consulter; ce symptôme, qui a été trouvé chez toutes nos malades, constitue le premier signe de l'affection dans 80,5 % des cas pour Palmer, Reinhard, Sadugor et Goltz, dans 96,6 % pour Taylor et Becker. Parfois le cancer se manifeste brutalement par une hémorragie importante et ce faux retour menstruel doit à priori être considéré chez une femme âgée comme des plus suspectes. Le plus souvent, l'apparition des hémorragies est insidieuse; il s'agit d'un « suintement hémorragique », continu, tenace, sans intervalles secs. Le début des hémorragies

remonte souvent à plusieurs mois, parfois même à plusieurs années. Il remontait à cinq ans chez une de nos malades. Il peut également exister des « pertes blanches » plus ou moins purulentes, malodorantes, donnant souvent aux pertes l'aspect « roussâtre » caractéristique du cancer. Les douleurs sont très inconstantes, la malade accusant tout au plus une sensation de pesanteur pelvienne. Au début, l'examen gynécologique est généralement négatif, l'utérus ne devient gros que dans les cas très avancés.

Considérations histo-pathologiques.

Nous aurons successivement en vue :

— la classification histologique des épithéliomas;

— la discussion sur les difficultés du diagnostic histologique;

— le diagnostic cytologique;

— les conditions d'apparition des cancers de l'endomètre.

A. CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE DES ÉPITHÉLIOMAS

De très nombreuses classifications histo-pathologiques des épithéliomas ont été présentées, parfois trop élémentaires et englobant sous une même dénomination des types histologiques nettement différents, parfois au contraire d'une complexité discutable. Citons, par exemple, la classification de Schottlander et Kermauner qui n'envisage que deux types : l'épithélioma cylindrique et l'épithélioma atypique, et celle de Heyman, Reuterwall et Benner basée sur onze types histologiques différents.

La classification que nous proposons est peu différente de celle établie par Florentin dans son rapport au XIV[e] Congrès Français de Gynécologie. Nous jugeons cependant utile d'apporter certaines précisions.

Voici tout d'abord la classification que nous avons adoptée et qui est basée sur 97 observations :

Epithéliomas primitifs : 93 cas, comprenant :

— adénomes malins (14 cas);

— épithéliomas cylindriques monomorphes (42 cas);

— épithéliomas cylindriques polymorphes (26 cas);

— épithéliomas malpighiens (3 cas);

— épithéliomas à cellules claires (4 cas);
— épithéliomas atypiques (4 cas).

Epithéliomas secondaires : 4 cas.

Il ressort immédiatement de cette statistique que trois formes de cancers sont particulièrement fréquentes au niveau de l'endomètre : l'adénome malin, l'épithélioma cylindrique monomorphe, l'épithélioma cylindrique polymorphe. Remarquons qu'il s'agit de trois variétés d'épithéliomas cylindriques. En raison de leur fréquence, leur étude nous retiendra en premier lieu.

1. Adénome malin (14 cas).

Il se présente généralement à l'ouverture de la pièce d'hystérectomie sous l'aspect d'une masse souvent volumineuse, friable, encéphaloïde, comblant une cavité utérine agrandie, insérée sur le fond ou sur l'une des faces de l'organe, mais très adhérente à la paroi. Sur les coupes (fig. 2), la tumeur est constituée très uniformément par des tubes glanduliformes ramifiés, sinueux, étroitement juxtaposés, dont la lumière, étroite, est en partie comblée par des replis papillaires. Dans toute l'étendue de la tumeur, ces cavités très anfractueuses sont revêtues par un épithélium épais, formé par une seule assise de cellules cylindriques très hautes. Par suite de l'étroit tassement latéral que subissent les cellules néoplasiques, les noyaux peuvent se disposer à des niveaux différents; il s'agit seulement d'une pseudo-stratification, chaque cellule très allongée, occupant en réalité toute l'épaisseur du revêtement épithélial. La membrane basale est partout nette. Les cellules néoplasiques ont un cytoplasme peu abondant, relativement peu chromophile, généralement non sécrétant; çà et là, la cavité glanduliforme renferme seulement une petite flaque de mucus provenant probablement d'une fonte muqueuse d'éléments desquamés dont on retrouve les vestiges nucléaires avec aussi quelques leucocytes qui ont traversé le revêtement épithélial. Si, sur les coupes considérées à un faible grossissement, les revêtements épithéliaux paraissent sombres, cela tient principalement à leur richesse en noyaux. Mais, si le rapport nucléoplasmatique est manifestement élevé, on ne rencontre que de rares anomalies nucléaires : les noyaux quiescents sont de petite taille, ovoïdes, réguliers, assez riches en chromatine. Partout, les mitoses sont très nombreuses et typiques. Dans l'intervalle des tubes glanduliformes, le stroma extraordinairement

peu abondant, est représenté seulement par de grêles cloisons fibro-vasculaires, avec petit infiltrat lymphô-plasmocytaire en quelques points. En surface, les tubes glanduliformes viennent déboucher au niveau d'un épithélium cylindrique, qui circonscrit

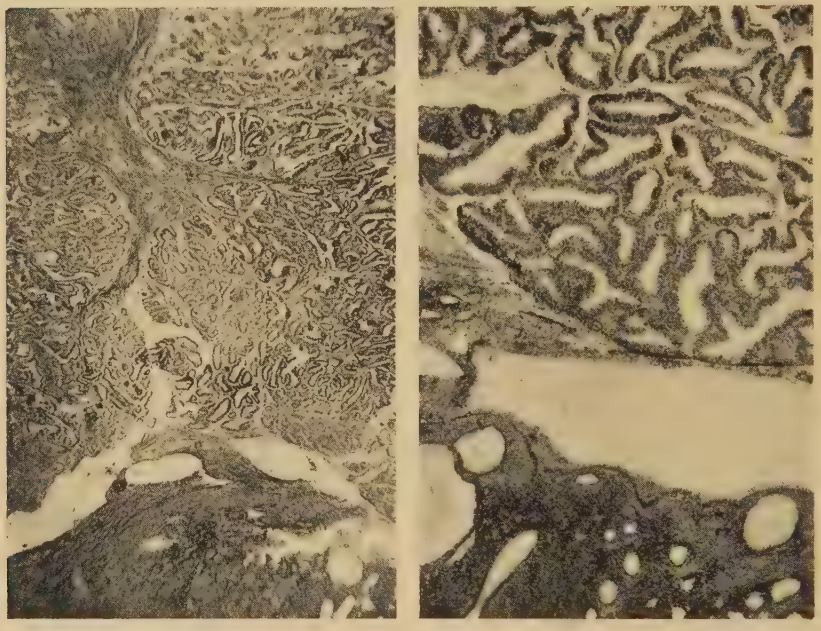

Fig. 2. — *Adénome malin.* — A gauche, vue d'ensemble à un très faible grossissement de la zone d'insertion de la tumeur sur la muqueuse corporéale.

A droite, même préparation à un grossissement moyen. On remarque, en haut, la masse tumorale, formée uniformément par des tubes glanduliformes étroitement tassés, que revêt une assise de cellules cylindriques. A gauche et en bas, on aperçoit la limite de la zone d'insertion de la tumeur sur une muqueuse corporéale hypoplasiée, avec quelques lésions banales de métaplasie dégénérative kystique.

à peu près complètement la masse tumorale et qui, en certains points, vient en contact direct avec l'épithélium qui revêt l'endomètre sain et qui n'est pas ulcéré. La zone d'insertion de la tumeur sur la muqueuse corporéale est d'ailleurs relativement étroite et souvent, à ce niveau, la tumeur demeure séparée du myomètre par quelques tubes glandulaires parfaitement normaux. Cette constatation a pu être faite dans les trois cas où il y avait un adénome malin sur la pièce d'hystérectomie. Cette néoplasie présente d'ailleurs une très faible malignité et nous

nous demandons même jusqu'à quel point elle doit être classée parmi les cancers : c'est peut-être la raison pour laquelle l'adénome malin a été considéré parfois comme un précancer (Aimes et Estor). Dans l'une de nos observations, l'hystérectomie avait été pratiquée chez une malade ménopausée depuis dix ans et qui, depuis cinq ans présentait des pertes de sang à peu près permanentes ! Il est probable qu'il ait lieu de classer dans ce groupe la plupart des cas relevés dans la littérature (Sappey, Fabre, M. Cointe — Mme Michel — L. et Ch. Mayer entre autres) où l'on ne retrouve plus sur la pièce opératoire une néoplasie dont la nature ne faisait cependant aucun doute sur les préparations effectuées à partir des produits abondants d'un curettage-biopsique.

En tous cas, le diagnostic d'adénome malin implique un pronostic toujours très favorable. A notre avis, il s'agit d'une individualité anatomo-clinique assez voisine de la tumeur adénomato-villeuse du rectum. Comme celle-ci, l'adénome malin peut dégénérer, et cette particularité évolutive justifie sans aucun doute l'hystérectomie systématique.

2. **Epithélioma cylindrique monomorphe (42 cas).**

C'est la forme la plus commune des épithéliomas corporéaux.

Sur les pièces d'hystérectomie, il peut présenter tous les caractères de l'adénome malin, et comme dans ces cas, il présente en certains points la même constitution que ce dernier, l'opinion de P. Florentin selon laquelle il peut en dériver nous semble pleinement justifiée. Il en va tout différemment dans d'autres cas où la seringue de Novak n'a recueilli que des débris peu abondants, l'examen des coupes ne laissant cependant aucun doute sur la nature néoplasique de la lésion. A l'ouverture d'un utérus peu augmenté de volume, parfois même petit, la cavité corporéale apparaît étroite, sans masse tumorale saillante; sa surface présente une texture granuleuse, un peu irrégulière, mais à peine ramollie. Or l'étude des coupes sériées (fig. 3) montre que, contre toute attente, la néoplasie s'étend sur la plus grande partie de la paroi corporéale, et en divers points infiltre profondément le myomètre.

Au point de vue histologique, la tumeur présente une consti-

tution assez voisine de celle de l'adénome malin : elle est faite, comme ce dernier, de cavités glanduliformes anfractueuses, encombrées de végétations papillaires ramifiées, et serties par un stroma fibro-musculaire réduit à sa plus simple expression.

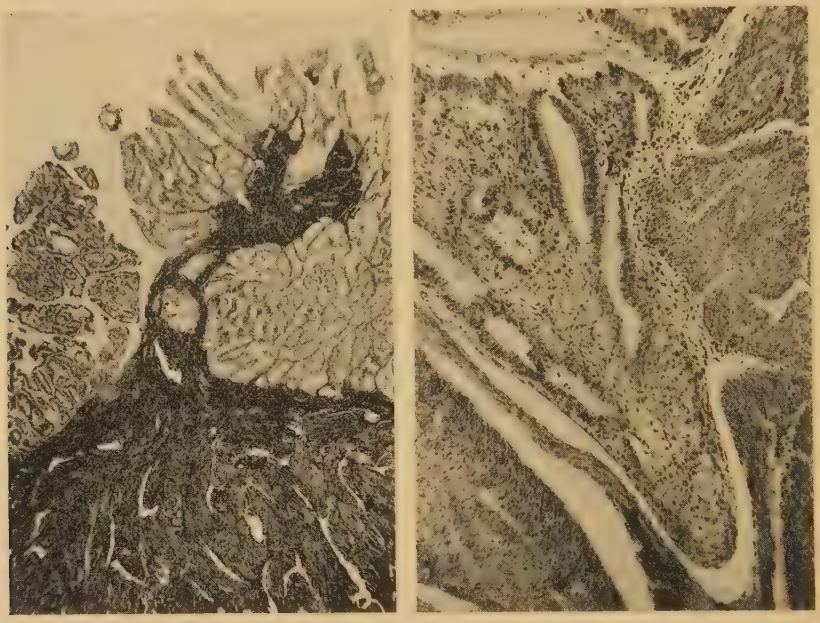

Fig. 3. — *Epithélioma cylindrique monomorphe.* — A gauche, vue d'ensemble, à un très faible grossissement, d'une portion de la tumeur, purement infiltrante. Sur la pièce opératoire, la cavité corporéale paraissait peu modifiée, étroite. L'examen histologique devait déceler, sur la plus grande partie du pourtour de cette cavité, l'infiltration profonde du myomètre par un épithélioma glanduliforme. Cependant, la limite profonde de la tumeur est parfaitement nette, et dans le muscle sous-jacent, on ne trouve pas trace de formations néoplasiques.

A droite, même préparation à un fort grossissement. Au contact du myomètre, la néoplasie est constituée par des tubes glanduliformes, mais la stratification des épithéliums engendre des cordons cellulaires compacts. Ceux-ci refoulent parfois, sans le rompre, l'endothélium des lacunes lymphatiques.

Cependant, les revêtements épithéliaux ont perdu leur régularité; fréquemment, ils sont stratifiés, souvent même, la prolifération épithéliale a donné naissance à des cordons compacts, formés de cellules polyédriques, orientées parfois en revêtements cylindriques autour de lacunes creusées irrégulièrement dans l'épaisseur même de la masse épithéliale. Si la forme des cellules néopla-

siques se révèle assez plastique, il en va de même de leurs noyaux où l'on observe de nombreuses atypies de forme, de taille et de chromaticité. Les mitoses sont très nombreuses, parfois atypiques. Enfin, çà et là, la masse tumorale fait l'objet d'un processus de nécrose, que l'on ne rencontre pas dans l'adénome malin. Il est intéressant de signaler que, contrairement à ce que l'on pourrait penser, les territoires nécrotiques ne sont pas localisés à la surface de la tumeur; on en rencontre souvent au contact du myomètre comme si le muscle utérin offrait des conditions peu favorables au développement de la néoplasie.

L'étude de la zone périphérique où la tumeur infiltre le myomètre est du reste particulièrement intéressante. Cette infiltration est certainement très lente et paraît être le résultat d'une simple extension locale. La limite de la néoplasie est assez nettement tracée, et au-delà de celle-ci on ne rencontre pas d'amas épithéliaux correspondant à des embolies lymphatiques. Une constatation singulière a même pu être faite : en de nombreux points, les cordons épithéliaux viennent au contact de l'endothélium des lymphatiques, les refoulent et s'en coiffent, mais la barrière endothéliale n'est pas rompue (fig. 3).

Cette surprenante constatation, que nous nous abstiendrons d'interpréter, le fait aussi qu'un processus de nécrose frappe souvent les formations néoplasiques au contact du myomètre expliquent peut-être pourquoi, malgré son caractère fréquemment infiltrant, cette forme d'épithélioma évolue lentement et ne donne qu'exceptionnellement des métastases. Après hystérectomie précoce, nous estimons que l'on peut porter un pronostic presque aussi favorable que dans l'adénome malin. Cette conviction est portée sur l'interprétation des statistiques puisées dans la littérature et sur nos propres résultats auxquels on peut cependant reprocher un recul insuffisant.

3. Epithélioma cylindrique polymorphe (26 cas).

Il constitue une forme histologique relativement fréquente.

Les aspects histologiques qui le caractérisent sont interprétés par P. Florentin comme une modalité évolutive de l'épithélioma cylindrique banal que nous venons de décrire et certes, l'examen de certaines préparations rend très plausible cette hypothèse.

Si cependant, nous accordons une individualité à cette variété

de cancer, c'est que des éléments d'appréciation autres que les seuls faits histologiques nous y ont conduits. Pourtant, ces faits sont déjà significatifs. Dans les fragments recueillis par aspiration (fig. 4), la tumeur se présente toujours sous l'aspect de

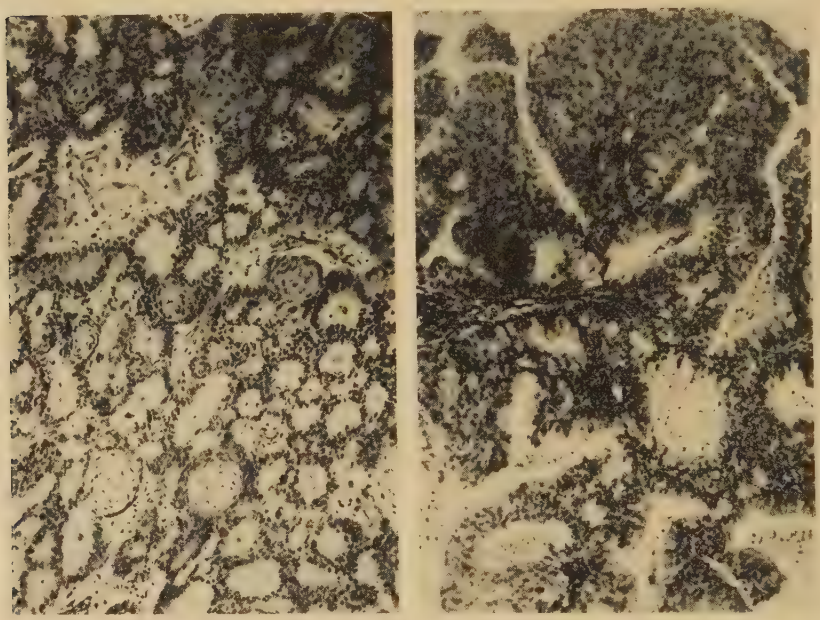

Fig. 4. — *Epithélioma cylindrique polymorphe.* — A gauche, tumeur constituée par des tubes glanduliformes ou par des cordons volumineux, creusés de lacunes microkystiques renfermant un produit colorable par le mucicarmin. Différenciation malpighienne des cellules néoplasiques en quelques points, avec même ébauche de globes épidermiques.

A droite, tumeur constituée par des tubes glanduliformes et par des végétations papillaires dont le revêtement épithélial, pluristratifié, est formé en surface par des cellules polyédriques claires, renfermant du glycogène en abondance, cette image correspondant à l'ébauche d'une évolution malpighienne.

tubes glanduliformes, dont le revêtement épithélial est fréquemment cylindrique, avec tous les caractères que nous avons décrits dans la forme précédente. L'intensité de la prolifération épithéliale aboutit également à la formation de cordons ou de nodules compacts, mais ces masses épithéliales sont souvent remarquablement volumineuses et creusées de cavités assez régulièrement sphériques, véritables microkystes à contenu fortement mucicarminophile. De plus, les cellules occupant les couches superficielles

des revêtements épithéliaux stratifiés deviennent fréquemment polyédriques, claires, et renferment une grosse charge de *glycogène*. On pourrait penser que cette différenciation traduit une flexion sécrétoire de l'épithélium corporéal. En fait, la forte teneur en glycogène des cellules néoplasiques situées en surface ne correspond pas à une sécrétion car on n'observe pas d'excrétion endocavitaire du produit élaboré. L'apparition de glycogène correspond certainement à une *différenciation malpighienne ébauchée*. La preuve en est donnée par l'existence d'une charge glycogénique également considérable dans les grandes cellules claires qui constituent les assises superficielles de l'épithélium malpighien de la muqueuse vaginale.

L'évolution malpighienne peut être d'ailleurs plus franche en quelques points : les cellules s'agencent en dispositifs tourbillonnants, et ce dispositif est l'ébauche d'un petit globe épidermique. Parfois même, cette évolution aboutit à la genèse d'un globe parakératosique, voire corné. On pourrait se demander, vue l'extrême rareté des cas de métaplasie malpighienne observés, en l'absence de cancer, au niveau de la muqueuse corporéale (deux cas pour un millier d'observations dans la statistique de Bimes) si cette variété de cancer n'aurait pas une origine endocervicale. Les processus de métaplasie malpighienne sont, en effet, d'observation courante au cours des inflammations banales et si fréquentes de la muqueuse endocervicale.

D'autres faits sembleraient également plaider dans ce sens. Remarquons tout d'abord que le cancer du corps se développe avec un maximum de fréquence après la ménopause, c'est-à-dire à une époque où la cavité corporéale est petite et revêtue par une muqueuse d'épaisseur très faible, alors que le canal cervical n'a pas subi dans le même temps une réduction comparable et conserve un revêtement muqueux avec des glandes souvent kystiques. Nous avons enfin recueilli deux observations apparemment fort suggestives, qui ne figurent pas dans notre statistique parce que justement il ne s'agissait pas de cancers corporéaux, mais d'épithéliomas développés sur un moignon d'hystérectomie subtotale, effectuée pour fibrome utérin 10 et 15 ans avant l'apparition de la néoplasie cancéreuse. Or, dans ces deux cas, la néoplasie était un épithélioma cylindrique polymorphe identique à la forme que nous venons de décrire. En réalité, ces deux observations ne constituent pas une preuve aussi décisive qu'on pourrait le croire

en faveur de l'origine endocervicale de cette variété d'épithélioma : dans la partie haute d'un moignon d'hystérectomie subtotale, persiste en effet toujours une étroite portion où la muqueuse est de type corporéal.

Sur une pièce d'hystérectomie correspondant à ce type histologique, la tumeur formait une masse légèrement saillante dans la cavité utérine, adhérente à la fois à la paroi corporéale et à la paroi du canal endocervical sans qu'il soit possible d'établir sûrement le point de départ de la tumeur qui infiltrait profondément le muscle utérin. Les fascicules musculaires conservaient le plus souvent leur intégrité, mais les cordons néoplasiques s'insinuaient le long des travées fibrovasculaires, souvent à une grande distance de la limite interne du muscle. On ne rencontrait cependant pas de métastases dans les lymphatiques.

Le caractère extensif de ce type de néoplasie a été également relevé dans cinq observations où l'examen clinique signalait un empâtement des paramètres et, dans un cas, un envahissement de la paroi rectale. Enfin, dans trois observations, il existait une métastase ovarienne.

En revanche, nous avons eu récemment l'occasion d'examiner une pièce d'hystérectomie totale, où la néoplasie était surtout exophytique et, de plus, insérée par une base étroite sur le fond utérin. Or, il s'agissait d'un adéno-carcinome polymorphe, où les phénomènes de métaplasie malpighienne étaient particulirement francs.

Cette observation nous engage à être très circonspects en ce qui concerne d'une part la fixation précise du point de départ des épithéliomas polymorphes, d'autre part l'appréciation de leur degré de malignité. Malgré des caractères laissant soupçonner une origine endocervicale, nous estimons que leur point de départ habituel est bien l'endomètre corporéal. Nous retiendrons seulement le fait que, dans cette variété de cancer, l'endomètre corporéal extériorise, par des phénomènes de métaplasie, des potentialités qui, dans les autres conditions pathologiques, ne s'observent que d'une façon exceptionnelle. Comme, par ailleurs, l'épithélioma polymorphe infiltre parfois profondément le myomètre et donne même des métastases ovariennes, le pronostic postopératoire, sans être nécessairement mauvais, doit cependant être réservé.

Les autres types d'epitheliomas corporeaux que l'on peut rencontrer au niveau de l'endomètre sont beaucoup plus rares, certains même constituant des curiosités.

4. Epithélioma malpighien (3 cas).

Pour confirmer l'impression de très faible fréquence que donne

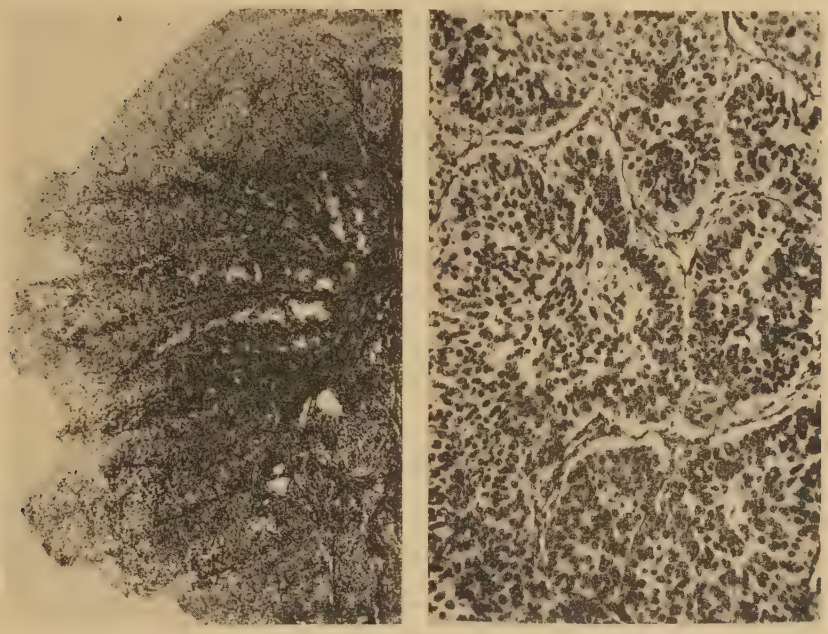

Fig. 5. — *Formes rares d'épithéliomas corporéaux.* — A gauche, épithélioma malpighien, à point de départ glandulaire, à un stade relativement précoce de son développement.

A droite, épithélioma atypique, constitué uniformément par des lobules ou des trabécules compacts, infiltrant profondément le myomètre, et sertis par de grêles cloisons fibro-vasculaires. Les cellules néoplasiques ne subissent aucune différenciation.

notre statistique personnelle, nous pouvons citer d'autres auteurs, notamment Lindsay qui n'a trouvé ce type d'épithélioma que dans 3 cas sur un total de 70 cancers, Palmer, Reinhard, Sadugor et Goltz dont la statistique portant sur 957 cancers du corps ne mentionne que 7 épithéliomas malpighiens.

Cet épithélioma qu'il faut bien distinguer de l'épithélioma

polymorphe est très probablement un épithélioma endocervical. Dans une observation (fig. 5), il est possible de discerner les premiers stades de son développement à partir des glandes de l'endocervix. Dans une deuxième observation où l'examen gynécologique avait révélé un col parfaitement sain, le diagnostic fut effectué par prélèvement à la seringue. La malade fut traitée à Paris, mais la nature cervicale de la tumeur nous fut confirmée par le médecin traitant. Il semble donc que le pronostic de ces tumeurs soit celui des épithéliomas cervicaux épidermoïdes, et qu'en conséquence il ne soit guère favorable.

Fluhmann considère cependant que, dans certains cas, à la vérité exceptionnels, il n'y a ni cancer cervical, ni cancer de la muqueuse endocervicale : l'épithélioma malpighien du corps utérin pourrait donc être primitif. Chastenet de Gery et Perrot rapportent un cas à peu près identique.

5. Épithélioma à cellules claires (4 cas).

Le développement des épithéliomas à cellules claires au niveau du corps utérin a été signalé par de nombreux auteurs. Nous en avons recueilli trois observations. Dans tous les cas, la tumeur se présentait dans les fragments prélevés par aspiration sous l'aspect de végétations papillaires extraordinairement grêles revêtues par un épithélium presque toujours stratifié, formé à peu près exclusivement par des cellules prismatiques ou polyédriques à cytoplasme très clair. Ce caractère cytologique, généralement rapporté à la présence d'enclaves lipidiques dans le cytoplasme, est en réalité également conditionné par une charge glycogénique considérable des cellules néoplasiques.

L'étude des pièces d'hystérectomie nous a révélé le caractère souvent infiltrant de cette variété de néoplasie. Au niveau de la paroi utérine, la tumeur est constituée par des tubes glanduliformes irréguliers ou, plus souvent, par des cordons compacts, formés uniquement par des cellules polyédriques claires (fig. 6). Ces cordons sont sertis par un réseau de capillaires sanguins, et cette architecture endocrinienne confère finalement à la tumeur tous les caractères d'un épithélioma rénal à cellules claires. Par ailleurs, certaines tumeurs ovariennes ou juxta-ovariennes, évoluant dans le ligament large présentent une

constitution identique. Le col utérin peut également représenter le point de départ de telles néoplasies.

Dans les trois observations que nous rapportons, l'origine utérine ne faisait pas de doute. Dans deux de ces observations,

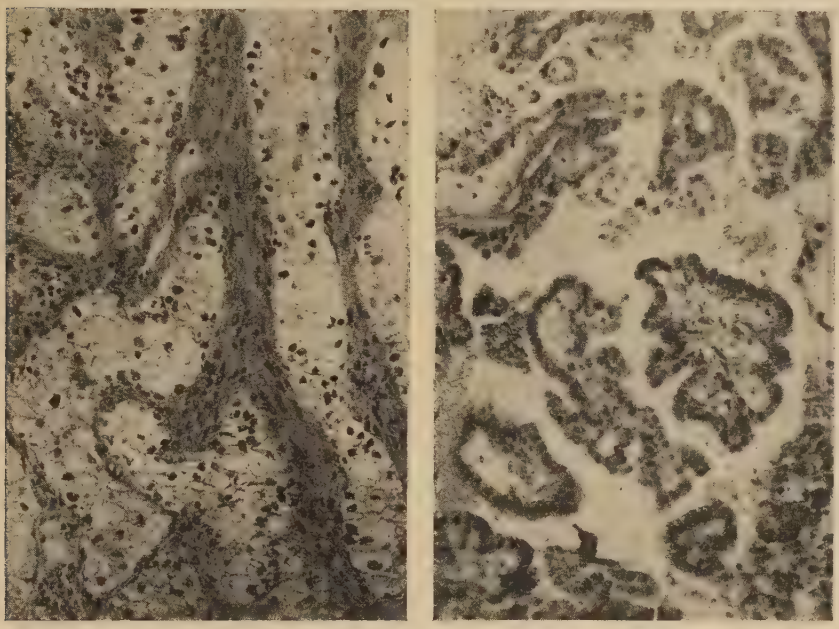

Fig. 6. — *Epithéliomas à cellules claires.* — A gauche, épithélioma d'origine wolffienne, infiltrant le myomètre et la base du ligament large. Dans cette partie de la préparation, l'image histologique est exactement celle d'un épithélioma rénal à cellules claires, et les cellules néoplasiques renferment une charge glycogénique considérable. Ailleurs, la tumeur prenait l'aspect d'un épithélioma cylindrique polymorphe.

A droite, épithélioma végétant à cellules cubiques, avec évolution xanthomateuse des cellules du stroma, qui prennent tous les caractères de spongiocytes, à enclaves lipoïdiques. Le diagnostic fut porté après la biopsie par aspiration. Sur la pièce opératoire d'hystérectomie, on ne trouvait plus trace de la néoplasie, et les deux ovaires étaient normaux. Origine wolffienne probable.

l'étude de la pièce d'hystérectomie ne permit pas d'apporter d'autres précisions sur le point de départ de la néoplasie : la cavité utérine était comblée par une masse très friable, particulièrement sphacélée, avec une zone d'insertion largement étalée le long d'un bord latéral; le myomètre sous-jacent était totalement infiltré, et dans l'un des cas, les cordons néoplasiques infiltraient la base du ligament large et la paroi vésicale.

Dans la troisième observation, l'étude de la pièce d'hystérectomie fut plus instructive. A l'ouverture de l'utérus, la cavité corporéale renfermait un volumineux polype, très friable, encéphaloïde, inséré sur le fond utérin par un pédicule relativement étroit. En dehors de la zone d'insertion, la muqueuse corporéale, mince, présentait seulement un aspect de dégénérescence kystique banale. Sous la zone d'insertion, le myomètre était infiltré par des tubes glanduliformes, assez espacés, dont la cavité parfois distendue n'était limitée que par une ou deux assises de cellules irrégulières cubiques ou triangulaires; les tubes étaient identiques à ceux qui caractérisent le « mésonéphrome » de l'ovaire. Nous avons acquis la conviction que ces tubes, dispersés dans le myomètre jusqu'au contact de la séreuse, n'avaient pas la signification de coulées néoplasiques infiltrantes, mais représentaient plus probablement des *inclusions wolffiennes* sur lesquelles la néoplasie s'était développée, évoluant ensuite en direction de la cavité corporéale. Cette conviction fut acquise à la suite d'un examen systématique de la pièce opératoire, qui nous fit découvrir l'existence chez cette malade, de vestiges mésonéphrotiques ou wolffiens anormalement développés tout au long du tractus génital, depuis la région du hile ovarien jusqu'au niveau du col utérin : c'est ainsi qu'à distance de la muqueuse encore épaisse du canal cervical, on observait, en plein muscle cervical quelques microkystes, revêtus par une assise de cellules cubiques claires. Ces microkystes, de nature nettement wolffienne, étaient peu différents des tubes inclus dans la paroi corporéale, sur lesquels la néoplasie s'était développée.

Ainsi, nous considérons que certains vestiges wolffiens peuvent représenter le point de départ d'épithéliomas corporéaux, reproduisant la structure de néoplasies plus communément observées au niveau de la région ovarienne et aussi au niveau du rein. Au demeurant, Delarue a récemment décrit une tumeur corporéale qui était la métastase d'un volumineux épithélioma rénal à cellules claires, qui ne s'était manifesté par aucun trouble fonctionnel dans le domaine de l'appareil urinaire et qui fut découvert à l'examen radiologique. Si une telle éventualité doit être sérieusement discutée lorsqu'un épithélioma à cellules claires est découvert au niveau de l'utérus, l'origine utérine de ce type de néoplasie ne fait, dans certains cas, aucun doute.

Ces formes sont d'ailleurs spécialement graves, car l'infiltration des paramètres peut être précoce. Il y a lieu en outre de redouter une généralisation qui par prédilection atteindra le squelette. Dans la collection du Centre de Toulouse, les rares observations de métastases osseuses, apparues au cours d'un épithélioma corporéal, correspondent, dans deux tiers des cas, à un épithélioma à cellules claires. Il est intéressant de remarquer que cette atteinte élective du squelette est banale dans les épithéliomas rénaux du même type.

Nous rapportons une observation d'une autre forme d'épithélioma à cellules claires, énigmatique et assez voisine de la précédente, que Huguenin et Delarue ont les premiers décrite, et dont Florentin rapporte également un cas. Dans l'unique observation que nous ayions recueillie (fig. 6), il s'agit d'un épithélioma glanduliforme et végétant, où les revêtements épithéliaux sont constitués par une seule assise de cellules de hauteur inégale, de forme mal définie, plus souvent cubiques que cylindriques, avec un cytoplasme tantôt homogène et basophile, tantôt clair et chargé d'enclaves lipidiques, avec aussi une petite quantité de glycogène. Mais le fait caractéristique est ici la présence dans le stroma, de volumineux histiocytes spongieux, chargés de fines enclaves lipidiques qui lui confèrent un *aspect xanthomateux;* en outre, çà et là, apparaissent de petits foyers de nécrose où l'on peut déceler de fines aiguilles de cholestérine, et parfois un léger dépôt calcique. L'examen de la pièce d'hystérectomie ne nous a apporté aucune précision sur la signification de cette tumeur : la cavité corporéale ne renfermait plus trace de néoplasie; le myomètre n'était pas infiltré; le col et les ovaires étaient parfaitement sains. Cependant, on ne peut qu'être frappé par la grande analogie de structure qui existe entre cette tumeur et certains adénomes papillaires du rein. Dès lors l'origine wolffiennes de cet épithélioma paraît également probable. Ajoutons que, dans ce cas, l'examen de l'appareil urinaire fut parfaitement négatif.

6. Epithélioma atypique (4 cas).

Il est constitué par des trabécules infiltrants, irréguliers, formés par de petites cellules polyédriques peu chromophiles, indifférenciées (fig. 5). Dans l'intervalle, le stroma, peu abondant

est modérément infiltré. Malgré le caractère nettement infiltrant de cette néoplasie, il est intéressant de signaler que, dans quatre observations, le diagnostic avait été effectué à la seringue de Novak.

Dans deux pièces d'hystérectomie, la néoplasie était atypique dans toute son étendue et infiltrait profondément le muscle utérin avec, à distance de la zone d'invasion, quelques embolies dans les lymphatiques.

Dans deux autres observations, il y avait par contre coexistence de cordons atypiques et de tubes glanduliformes, ce qui montre bien qu'il n'y a pas lieu d'établir de cloisons trop étanches entre les différentes formes histologiques que l'on observe dans les épithéliomas corporéaux.

L'une de ces observations est tout à fait instructive. Il s'agissait d'une malade de 47 ans qui, huit mois auparavant, avait été irradiée à Montpellier pour un fibrome s'accompagnant de méno-métrorragies abondantes; à ce moment, un curettage-biopsique avait ramené une muqueuse hyperplasique. La malade était venue consulter à Toulouse car, depuis un mois environ, elle perdait à nouveau et de façon continue. Une biopsie par aspiration permit de porter sans difficulté le diagnostic de cancer corporéal, mais les débris recueillis révélaient un extraordinaire polymorphisme, la néoplasie se présentant tantôt sous l'aspect de tubes glanduliformes à revêtement cylindrique simple ou polyédrique stratifié, avec zones de métaplasie malpighienne, tantôt sous l'aspect de cordons atypiques à très petites cellules, pauvres en cytoplasme, prenant même parfois l'apparence de lymphoblastes. Sur la pièce d'hystérectomie, la tumeur, du volume d'une noix, occupait le tiers moyen d'une face latérale de la cavité corporéale, et l'on retrouvait le polymorphisme structural observé lors du prélèvement-biopsique. Cependant, la masse tumorale était constituée par deux parties nettement distinctes :

— une partie essentiellement exophytique, peu infiltrante, où la néoplasie présentait la structure d'un épithélioma glanduliforme, avec çà et là processus de métaplasie malpighienne;

— une partie où la néoplasie prenait l'aspect d'un épithélioma atypique, constitué par de volumineux cordons à centre souvent nécrosé, qui infiltraient profondément le myomètre.

A distance de cette zone infiltrée, on observait également de petites embolies dans les lymphatiques du myomètre (fig. 7). Enfin, l'un des deux ovaires était occupé par une volumineuse métastase de la néoplasie corporéale; la masse métastatique, en

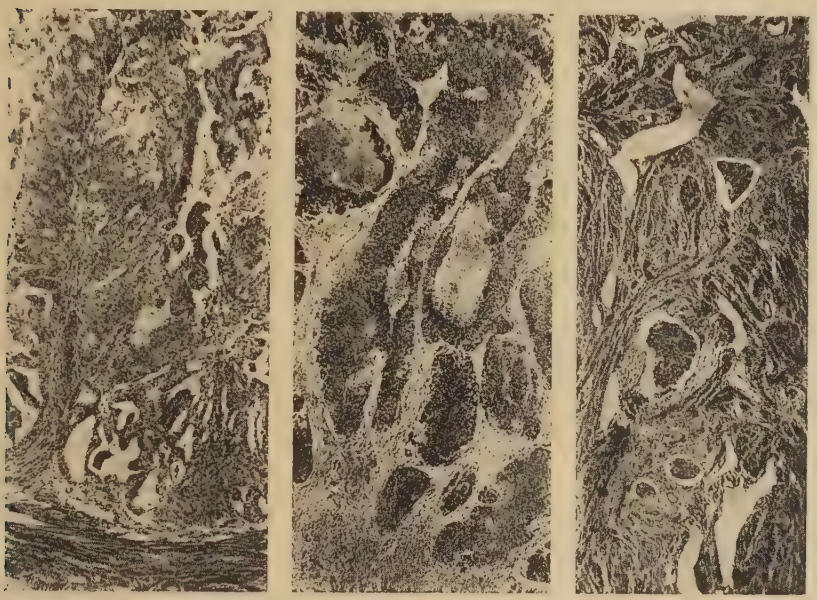

Fig. 7. — *Epithélioma mixte du corps utérin.* — A gauche, partie végétante et glanduliforme, faiblement infiltrante.

Au centre, partie atypique, constituée par des cordons infiltrant rapidement le myomètre.

A droite, embolies néoplasiques de structure atypique dans la profondeur du myomètre, à distance de la zone d'invasion.

Cette malade présentait également une métastase ovarienne, de structure atypique.

partie nécrosée, était uniquement constituée par des cordons atypiques.

Le mauvais pronostic des épithéliomas atypiques du corps utérin est d'ailleurs confirmé par la statistique de Finn, qui, pour ces formes, relève 46 % de récidives, apparaissant dans un délai d'un an. L'observation que nous venons de détailler nous fournit aussi une raison supplémentaire d'être circonspect lorsqu'un adéno-carcinome corporéal revêt, sur le plan histologique, un certain degré de polymorphisme.

Au terme de cette étude consacrée à l'histologie des épithé-

liomas primitifs du corps utérin, il semble que l'on puisse retenir quelques notions pratiques dont il y a lieu de tenir compte dans l'établissement du pronostic post-opératoire.

D'une façon générale, un épithélioma est d'autant plus malin qu'il est plus indifférencié; c'est ainsi que l'adénome malin est d'un bon pronostic alors que l'épithélioma atypique est très grave. Par contre, contrairement à l'opinion classique, il ne nous semble pas que les phénomènes de différenciation malpighienne dans un épithélioma corporéal impliquent une gravité accrue.

Il est cependant souvent difficile de fixer la gravité de la néoplasie en tenant seulement compte de débris recueillis par aspiration, car les épithéliomas corporéaux ont une structure qui peut varier d'un point à l'autre. Seul parfois, l'examen complet de la pièce d'hystérectomie peut apporter d'utiles indications en montrant le degré d'infiltration du myomètre, et la possibilité d'une métastase ovarienne.

Néanmoins, il semble que la constatation de cordons atypiques au sein d'un prélèvement endo-utérin puisse faire redouter l'infiltration du myomètre par la néoplasie.

Ces quelques notions permettent de mieux comprendre les différences dans leur aspect et leur évolution clinique que peuvent revêtir les épithéliomas, mais montrent du même coup la faiblesse des nombreuses classifications cliniques qui ont été proposées. De même, la distinction anatomo-clinique des épithéliomas en stades successifs (stade 1 : cancer limité à l'endomètre, stade 2 : invasion du tiers interne du myomètre, etc...) est assez illusoire puisqu'un épithélioma atypique infiltrera d'emblée le myomètre, alors que l'adénome malin restera indéfiniment au stade 1.

Bien plus que sur le seul examen clinique, c'est donc au début de l'évolution de la néoplasie, sur des critères histologiques que l'on pourra déduire certaines précisions pronostiques.

7. Épithélioma secondaire (4 cas).

Si nous faisons abstraction des épithéliomas du col utérin propagés au corps, qui ne sont pas rares (S. Laborde et Montagnon), les cancers de l'ovaire sont certainement les tumeurs qui, le plus volontiers, donnent des métastases au niveau de la

muqueuse corporéale. Accidentellement, on peut observer la métastase d'un cancer du rein, du sein ou de l'estomac. Mais ce sont là, croyons-nous, des curiosités.

Dans l'une de nos observations, il existait une volumineuse tumeur ovarienne qui, elle-même, représentait la métastase d'un cancer mammaire. Dans les trois autres observations, la métastase corporéale provenait d'un cancer annexiel et, dans les trois cas il s'agissait d'un adéno-carcinome papillaire, type le plus couramment observé au niveau de l'ovaire (seroanaplastic carcinoma des auteurs anglo-saxons), et notamment caractérisé par des phénomènes de desquamation susceptibles d'ensemencer la cavité péritonéale. Dans tous les cas observés par nous, la tumeur était bilatérale. Dans un cas, toutefois, où le diagnostic de cancer avait été porté à la suite d'une biopsie par aspiration, la tumeur, grosse comme une cerise, semblait unilatérale et strictement localisée à la trompe de Fallope : la masse néoplasique comblait la cavité tubaire, refoulant la musculeuse, partiellement infiltrée. Du côté opposé, on observait seulement un petit hydrosalpinx. Pourtant, sur les coupes microscopiques, de petites disséminations métastatiques furent découvertes à la surface de la mince paroi limitant la poche salpingienne.

Considérées comme rares par Charache, qui leur a consacré une importante étude en 1941, les métastases corporéales des cancers ovariens seraient au contraire fréquentes pour Abst. En réalité, il est probable qu'elles sont souvent microscopiques et peuvent, de ce fait, passer inaperçues (Franckl).

La voie tubaire est probablement le chemin qu'empruntent le plus couramment les éléments néoplasiques pour atteindre l'endomètre. Nous partageons avec de nombreux auteurs ce point de vue, à l'appui duquel nous apportons trois arguments :

— le caractère essentiellement desquamatif de l'adéno-carcinome papillaire de l'ovaire;

— la localisation habituelle des végétations métastatiques à la surface de la muqueuse corporéale;

— l'observation fréquente de cellules néoplasiques libres dans la lumière des glandes utérines.

A la question des métastases corporéales des cancers ovariens se rattache la question controversée des *cancers simultanés de*

l'utérus et de l'ovaire. La propagation peut, en effet, s'effectuer dans un sens comme dans l'autre. Or, comme le volume de la métastase atteint ou même excède celui de la tumeur primitive, « il est souvent difficile ou même impossible de dire où siégeait le cancer primitif » (Funck-Brentano et Robert). En outre, il faut reconnaître que le problème histologique est souvent loin d'être simple. D'une part, les différences peuvent être minimes entre un adéno-carcinome papillaire de l'ovaire et un épithélioma corporéal spécialement végétant : en cas de tumeur double, on hésitera longtemps avant de décider du siège utérin ou ovarien de la tumeur primitive. D'autre part, la structure de la métastase peut s'écarter beaucoup de la structure de la tumeur primitive ou même s'en différencier complètement (cas de Florentin et Guillemin). Nous avons précédemment fait nous-même état d'un cas analogue : la majeure partie d'une tumeur corporéale était un adéno-carcinome polymorphe, alors que la tumeur ovarienne était un épithélioma parfaitement atypique. En réalité, l'examen de la pièce d'hystérectomie devait établir la nature métastatique de la tumeur ovarienne, en montrant la coexistence de cordons atypiques et de tubes glanduliformes au niveau de la masse corporéale.

Sans insister autrement sur les difficultés que peut rencontrer l'histologiste dans la solution de tels problèmes, nous dirons que la coexistence d'une tumeur ovarienne avec un épithélioma corporéal est loin d'être une rareté (53 cas sur les 1.136 hystérectomies faites pour tumeurs utérine ou annexielle dans la statistique d'Offrett), et que nous adoptons volontiers la conclusion pratique formulée par Funck-Brentano : « En cas de cancer du corps utérin, il est toujours nécessaire d'enlever systématiquement les deux ovaires avec la totalité de l'utérus. L'ovaire apparemment sain peut être déjà le siège d'une métastase profonde, non perceptible. Non moins capitale est la nécessité de pratiquer une hystérectomie totale de principe comme complément de l'ablation des ovaires cancéreux. » C'est à une conclusion identique qu'aboutit Finn qui insiste également sur la difficulté de reconnaître le siège de la tumeur primitive : une tumeur ovarienne volumineuse serait cependant pour cet auteur, contrairement à l'opinion de Sampson, beaucoup plus souvent secondaire que primitive.

B. DISCUSSION SUR LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Il nous semble intéressant de clôre ces considérations morphologiques par une affirmation formulée par divers auteurs notamment par nos Maîtres, Messieurs les Professeurs Guilhem, Bimes et Pontonnier à plusieurs reprises, et par Novak et Rutledge, à savoir que le diagnostic des cancers corporéaux ne soulève presque jamais de difficultés sérieuses.

Contrairement à une opinion encore très répandue chez les cliniciens, entre l'hyperplasie folliculinique de l'endomètre et l'épithélioma cylindrique corporéal, même très typique, l'hésisation ne saurait être longue. Le stroma cancéreux toujours très peu abondant, très pauvre en cellules fixes, fibreux mais fréquemment infiltré par des leucocytes est très différent du chorion cytogène, très abondant, peu ou pas infiltré, très celluleux, en pleine prolifération sous l'influence de l'hyperfolliculinie (fig. 8). De plus, l'hyperplasie folliculinique de l'endomètre se rencontre avec une fréquence maximum entre 35 et 45 ans; elle est rare au delà de 50 ans (Guilhem, Bimes et Pontonnier).

A ce point de vue, certaines statistiques étrangères nous semblent assez sujettes à caution : les auteurs attribuent la dénomination d'adénomatose maligne à des muqueuses en hyperplasie diffuse manifeste et où le seul critère de la prétendue malignité est représenté par une stratification épithéliale suspecte. Et cette assertion prend toute sa valeur si l'on songe que sur le plan des résultats thérapeutiques, de telles statistiques comportent un pourcentage de guérisons définitives souvent supérieur à celui rapporté par la plupart des statistiques françaises.

En trois circonstances relativement exceptionnelles, le diagnostic histologique peut cependant soulever des difficultés sur lesquelles nous désirons attirer l'attention car leur intérêt n'est pas seulement d'ordre diagnostic.

Lorsqu'il est donné d'examiner une muqueuse hyperplasique chez une femme cliniquement ménopausée, éventualité qui bien que rare peut cependant se présenter, ou chez une femme ayant un syndrome d'hyperfolliculinie préménopausique, il est essentiel d'étudier attentivement tous les fragments recueillis car une

néoplasie maligne peut évoluer sur une muqueuse hyperplasique. Cette éventualité signalée de temps en temps dans la littérature (Faulkner et Douglas — Novak et Yui — Meyer — Keller et Tavarès) ne nous semble pas être fréquente. Nous n'en avons pas

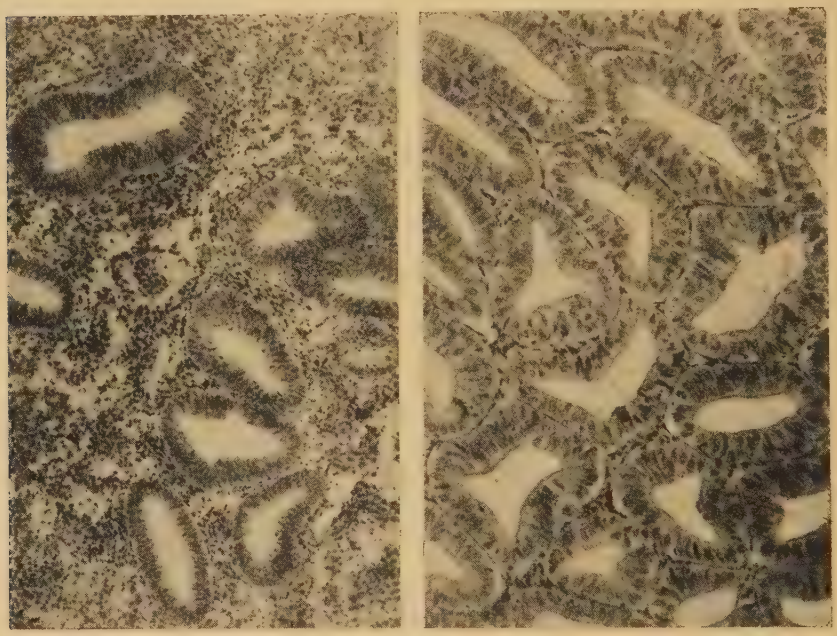

Fig. 8. — Diagnostic différentiel entre hyperplasie glandulo-kystique et épithélioma cylindrique du corps utérin.

A gauche, hyperplasie glandulo-kystique. Remarquer l'hyperplasie conjuguée des glandes et du chorion cytogène, abondant et celluleux.

A droite, épithélium corporéal très typique. Remarquer les caractères du stroma cancéreux, très peu abondant et fibreux.

relevé dans notre statistique; il en existait trois cas dans la statistique personnelle de Bimes, correspondant à des épithéliomas apparus chez des femmes en période préménopausique. Le diagnostic histologique ne soulevait d'ailleurs aucune difficulté : parmi les fragments recueillis par aspiration, les uns correspondaient à la muqueuse hyperplasique, les autres à la tumeur qui dans tous les cas était un épithélioma cylindrique. Le seul fait intéressant était l'existence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire important dans le chorion cytogène de la muqueuse hyperplasiée. Dans un cas, la biopsie avait été pratiquée après une hystérographie qui avait seulement montré une

cavité corporéale agrandie, sans image lacunaire suspecte; sur la pièce d'hystérectomie, qui n'a pas été examinée histologiquement, le chirurgien n'avait point observé de tumeur corporéale. Il s'agissait donc probablement d'une forme de début.

Nous en venons ainsi à ces fameux « *cas-limites* » où « la frontière histologique entre l'hyperplasie atypique et le cancer devient incertaine » (Courty, Delattre et Gaudefroy), mais qui sont en réalité extrêmement rares puisque Novak et Yui étudiant plus de 800 cas d'hyperplasies de l'endomètre n'en ont trouvé que 13 vraiment litigieux. Ici, les formations glandulaires sont très abondantes, les glandes « présentent peu de circonvolutions » (Novak et Rutledge), « s'accolent les unes aux autres séparées par des bandes de stroma d'épaisseur très réduite » (Varangot). Le chorion cytogène, ramené à des proportions très faibles, prend un aspect foncé dû à la concentration très marquée des noyaux », comme le soulignent Keller et Tavarès. Alors que dans l'hyperplasie nettement bénigne, les stratifications de l'épithélium glandulaire ne sont pas rares mais ne comportent jamais plus de deux assises cellulaires, dans ces formes atypiques, elles peuvent devenir beaucoup plus nombreuses. Cependant, les noyaux demeurent très uniformes, ne suggérant pas l'hyperactivité caractéristique du cancer. C'est dans un endomètre présentant par ailleurs une hyperplasie banale que l'on trouve des lésions de ce type, clairsemées en plusieurs foyers souvent mal limités.

Nous produisons une de ces observations où le diagnostic est particulièrement délicat. Il s'agissait d'une malade chez qui la biopsie par aspiration avait recueilli des débris nombreux et volumineux, relativement cohérents au point que le diagnostic de polype corporéal avait été cliniquement envisagé. L'examen des coupes montrait une muqueuse très hyperplasiée mais relativement stable. Dans un chorion le plus souvent abondant et non infiltré, on distinguait des glandes volumineuses et, en certains points, d'énormes cordons épithéliaux creusés çà et là de petites lacunes sans contenu colorable (fig. 9). Les mitoses étaient relativement nombreuses mais les seules anomalies nucléaires consistaient en un curieux processus dégénératif frappant la totalité du noyau, qui se colorait uniformément par le bleu d'aniline. Ces images paraissant plus que suspectes, l'hystérectomie fut décidée. Sur la pièce d'hystérectomie, la muqueuse corporéale

était épaissie dans toute son étendue et, sur l'une des faces de l'organe, on observait une masse oblongue, mal circonscrite, nettement saillante dans la cavité corporéale, de consistance gélatineuse. Sur les coupes pratiquées à ce niveau (fig. 9), on

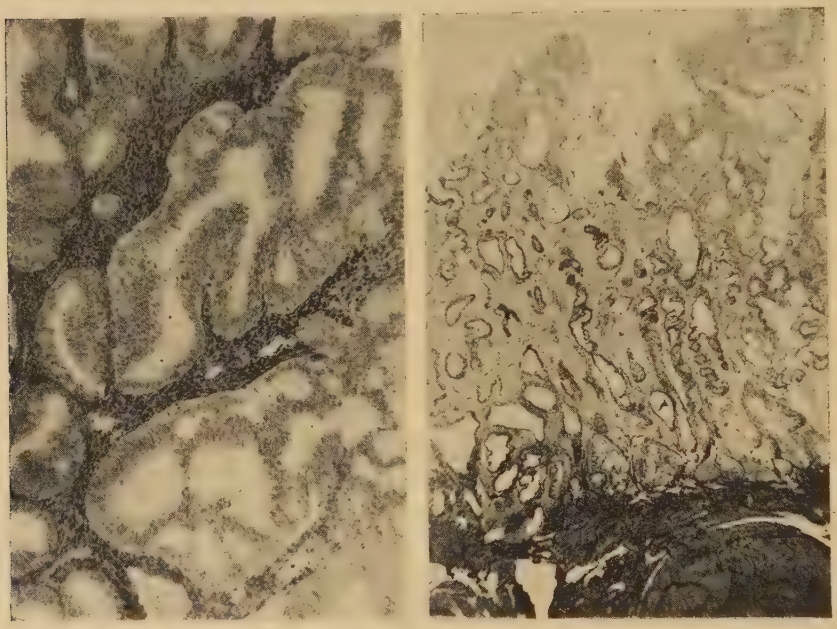

Fig. 9. — « *Cas-limites.* » — A gauche, formations glandulaires très suspectes dans une préparation effectuée après biopsie par aspiration. Remarquer notamment la stratification des épithéliums, avec apparition de micro-kystes dans l'épaisseur même du revêtement épithélial.

A droite, vue d'ensemble, à un très faible grossissement, de la muqueuse hyperplasiée, sur la pièce d'hystérectomie. Les formations glandulaires anormales, observées dans la préparation précédente, se retrouvent uniquement au contact du myomètre. Il n'existe aucun infiltrat leucocytaire à ce niveau.

distinguait notamment, au contact du myomètre, des images absolument comparables à celles rencontrées dans le prélèvement biopsique, mais le muscle n'était pas envahi et il n'existait aucun infiltrat leucocytaire. Bien mieux, dans toute l'étendue de la muqueuse corporéale, on retrouvait en continuité avec des glandes simplement hyperplasiées, des formations identiques.

Quelle interprétation peut-on donner à de telles constatations ? S'agit-il d'un cancer atypique apparu en des points différents d'une hyperplasie, puisqu'il semble que l'origine du cancer soit

pluricentrique? S'agit-il d'un terme de passage dans la transformation d'une hyperplasie en cancer, en admettant cette transformation comme possible? Novak et Yui pensent qu'il peut exister des formes de transition entre les deux lésions et que ces aspects correspondraient à des états précancéreux. C'est également l'opinion de Lucie Gasne (citée par Florentin) qui décrit quatre étapes qu'elle considère comme des formes successives d'un même processus néoplasique aboutissant à l'épithélioma confirmé. Une autre hypothèse nous semble digne d'être retenue: ces zones pseudo-cancéreuses pourraient correspondre à des aires qui réagissent d'une façon différente du reste de la muqueuse, à une même stimulation œstrogène. De plus, il est fort intéressant de considérer combien ces productions rappellent certains aspects de l'hyperplasie épithéliale exubérante rencontrée dans la mastose fibro-kystique de Reclus. Dès lors, nous pensons qu'elles représentent seulement un aspect aberrant de l'hyperplasie glandulaire. Comme nous ne sommes pas en mesure de dire si cette image n'est pas le stade initial d'un adénocarcinome, nous pensons qu'en pareil cas et jusqu'à nouvel ordre, l'hystérectomie est justifiée.

Nous signalons seulement, en raison de son importance, et bien que la question sorte du cadre de cette étude, un autre écueil à éviter dans le diagnostic des cancers corporéaux : c'est celui qui consiste à porter le diagnostic d'épithélioma sur le vu d'images très suspectes en apparence que l'on rencontre au cours de certaines formes d'*endométrite* de la femme jeune, et sur lesquelles Guilhem, Bimes et Pontonnier ont attiré l'attention au cours de plusieurs publications. Sur les préparations histologiques de cette affection (fig. 10), on observe surtout une infiltration massive du chorion cytogène par des cellules lympho-plasmocytaire. L'état des glandes est accessoire, mais, lorsque le prélèvement a été effectué en phase folliculinique, l'épithélium glandulaire est en pleine prolifération, et l'inflammation détermine des modifications cytologiques infiniment suspectes, telles que de nombreuses anomalies de la taille et de la chromaticité des noyaux avec même quelques véritables monstruosités. Le diagnostic est alors très délicat, car les quelques mitoses rencontrées dans le chorion ne peuvent être avec certitude attribuées à une stimulation hormonale des cellules fixes, d'autant que les éléments lymphoïdes de l'infiltrat font également l'objet d'une activité

cinétique. Le doute est seulement levé par un deuxième prélèvement effectué une dizaine de jours plus tard : l'endomètre est alors en phase folliculino-lutéinique toujours infiltré, mais les mitoses ont disparu.

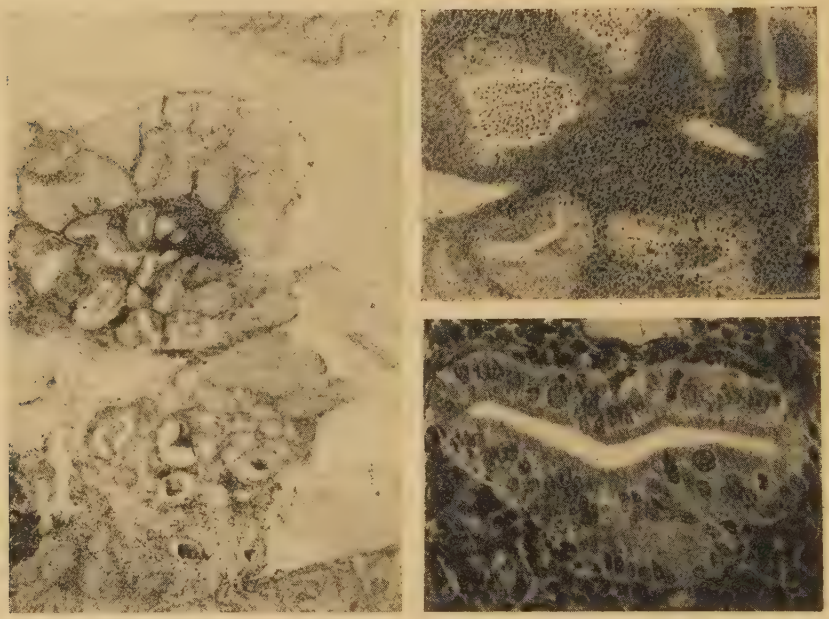

Fig. 10. — A gauche, épithélioma corporéal évoluant, à son extrême début, dans la zone superficielle, fonctionnelle, d'un endomètre folliculinique plutôt hypoplasié. Sur 12 fragments recueillis par la seringue de Novak, la tumeur, représentée à ce stade par des cordons clairs et encore compacts, était présente dans ce seul fragment.

A droite, images de l'endométrite hémorragique chez une femme de 27 ans. En haut, à un faible grossissement, on observe dans l'intervalle de glandes en phase de prolifération, une infiltration massive du chorion cytogène par des cellules lympho-plasmocytaires et des polynucléaires qui émigrent dans les cavités glandulaires. En bas, l'épithélium glandulaire, considéré à un fort grossissement, présente une épaisseur inégale et l'on discerne en outre de nombreuses atypies nucléaires. Ces indices apparemment suspects avaient disparu lors d'une nouvelle biopsie d'endomètre, effectuée dix jours plus tard, en phase folliculino-lutéinique.

C. CYTO-DIAGNOSTIC DES CANCERS DU CORPS

Nous venons d'étudier le diagnostic histo-pathologique des épithéliomas de l'endomètre, tel qu'il peut être fait après la biopsie de cette muqueuse. Il nous paraît utile d'envisager maintenant le cyto-diagnostic de ces tumeurs malignes, fait sur les

frottis vaginaux d'autant que cette methode, depuis les travaux de Papanicolaou tend à prendre de plus en plus d'extension.

Théoriquement, cet examen présente une série d'avantages :

— c'est une méthode de dépistage systématique;

— elle permet le diagnostic à son extrême début;

— les critères de malignité de la cellule cancéreuse sur le frottis sont bien connus, permettent de faire le diagnostic et d'éviter la biopsie, toujours traumatisante.

Sur le frottis vaginal d'une femme ménopausée, on ne trouve pas normalement de cellules endométriales et, déjà, leur desquamation plus ou moins continue est suspecte. Cette suspicion s'accentue lorsqu'il existe en plus, des hématies, des leucocytes en grand nombre, des histiocytes et des macrophages en quantité notable. Enfin, l'étalement devient « positif pour le cancer » si l'examen met en évidence des cellules dont le noyau présente des modifications, telles que déformation, fragmentation ou hyperchromatisme; la chromatine est souvent amassée en blocs denses, autour d'un nucléole volumineux; mais surtout le noyau est de taille variable d'une cellule à l'autre, mais toujours supérieur à la normale au point que fréquemment le cytoplasme ne forme plus qu'un mince anneau à la périphérie. De même, la structure et l'affinité tinctoriale du cytoplasme ont changé. Les cellules néoplasiques ont tendance à se grouper en amas où les limites cellulaires apparaissent avec plus ou moins de netteté (Gates et Warren — Vincent Memorial Hospital — Pundel).

Malgré ces caractères cytologiques bien définis, on peut opposer à cette méthode des objections générales; mais nous voulons surtout envisager celles qui sont en rapport avec le cancer du corps.

Remarquons tout d'abord que, si l'on en croit les importants travaux américains, l'intérêt du cyto-diagnostic par les frottis vaginaux est d'être une méthode de dépistage. Or la prophylaxie du cancer du corps ne s'impose pas au même degré que celle du cancer du col : le premier est moins fréquent, surtout d'évolution plus lente et d'un pronostic dans l'ensemble beaucoup moins sévère que le second. Sa prévention ne justifierai pas l'énorme effort fait par certains services hospitaliers.

Par ailleurs, le cyto-diagnostic n'apporte souvent qu'un diagnostic de probabilité: entre les cas franchement négatifs et

les cas franchement positifs, existe toute la gamme de cas plus ou moins douteux, plus ou moins suspects, où la biopsie s'impose. Nous considérons même, avec de nombreux auteurs, que le contrôle biopsique doit être toujours fait, même lorsque le diagnostic cytologique de cancer est certain.

A ces considérations d'ordre général, s'ajoute le fait que sur le plan histologique, le diagnostic du cancer du corps par les frottis vaginaux est une méthode assez décevante.

Si l'on compare les statistiques américaines, elles sont étonnamment concordantes pour mettre en évidence la valeur limitée des frottis dans ce diagnostic; « le point le plus vulnérable de cette méthode, c'est le diagnostic de l'adénocarcinome » (Kernodle, Cuyler et Thomas) car « le taux d'erreur y est plus grand que dans le cancer du col » (Earn et Penner). Parmi tant d'autres auteurs, Kraushaar, Bradbury et Brown — Guidoux, émettent la même opinion. Pour Scheffey et Rakoff, le taux d'erreur est deux fois plus grand que pour le cancer du col; ce taux d'erreur est de 20,4 % pour Fremont — Smith, de 16,6 % pour Isbell, Jewett, Allan et Hertig, le frottis étant dans ces cas en général négatif alors qu'un cancer évolue au niveau de l'utérus. Sur les 5 cas de cancer du corps de Scheffey, Rakoff et Hoffman, le diagnostic ne fut fait que 3 fois.

Même dans les cas les plus favorables où la desquamation épithéliale paraît relativement abondante (adéno-carcinome végétant), nous allons voir comment difficultés techniques et causes d'erreur s'accumulent pour rendre le diagnostic particulièrement difficile, en tous cas, plus délicat que dans le cancer du col.

C'est dire que la méthode exige un histologiste très qualifié, particulièrement au courant, et qui devra parfois consacrer un temps très long (en général bien plus long que pour une biopsie) à la « lecture » d'un frottis.

Les cellules provenant de la cavité utérine et entraînées dans le vagin sont souvent fortement altérées; comme, par ailleurs, elles ont tendance à se grouper en amas, on conçoit aisément qu'il ne soit pas toujours possible d'obtenir une bonne coloration et des images nettes, alors que le diagnostic va bien souvent se faire sur des subtilités de structure cytologique. Car les modifications apportées par le processus néoplasique sont plus minimes au

niveau d'une cellule corporéale que d'une cellule cervicale; le cancer corporéal est en effet souvent un épithélioma cylindrique typique : la taille de la cellule est souvent à peine augmentée, la forme du noyau à peine modifiée. Scheffey et Rakoff en

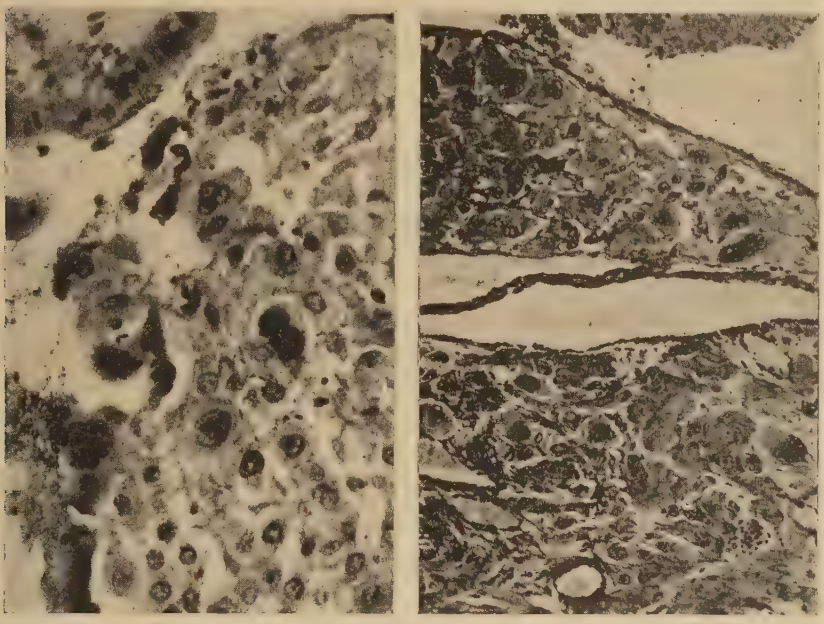

Fig. 11. — *Diversité des éléments cellulaires géants ou monstrueux développés dans l'utérus au cours ou au décours d'une gestation normale.*

A gauche, éléments villositaires et déciduaux.

En haut et à gauche, fragment d'une villosité choriale, avec son revêtement trophoblastique. A droite, volumineux fragment de la caduque, constituée uniquement par des cellules déciduales, avec pénétration de quelques éléments trophoblastiques plasmodiaux. Multiples anomalies nucléaires de signification purement dégénérative au niveau des cellules déciduales.

A droite, processus involutifs intéressant la partie profonde du myomètre avec la parturition (formation de plasmodes multinuclées à partir des fibres musculaires et des revêtements endothéliaux).

concluent qu'il entre forcément une part d'interprétation personnelle non négligeable dans les conclusions de l'histologiste.

Avec des modifications aussi subtiles et parmi la variété cellulaire souvent très riche d'un frottis vaginal, le grand problème demeure de différencier une cellule atypique mais non cancéreuse, d'une authentique cellule cancéreuse. Il arrive souvent que dans un frottis vaginal de type atrophique, les cellules basales

prennent un aspect atypique, très voisin de celui du cancer. Meigs, Graham et Ruth — Pundel insistent également sur la morphologie extrêmement variable des histiocytes qui peut induire en erreur l'histologiste.

L'action des rayons X et du radium, les stimulations hormonales, l'inflammation chronique la plus banale, les polypes bénins, peuvent déterminer des modifications de la structure cellulaire rappelant beaucoup celles que réalise le processus cancéreux.

L'hypertrophie cellulaire consécutive à la stimulation folliculinique doit notamment laisser perplexe le cytologiste qui ne bénéficie point des autres facteurs d'appréciation dont dispose l'histologiste : même augmentation de taille, même vacuolisation du cytoplasme, même groupement des cellules en amas. Seule une inégalité prononcée dans la richesse des noyaux en chromatine oriente vers le cancer. Le pyomètre soulève les mêmes problèmes d'autant que son association est fréquente avec un cancer du col ou de l'endomètre. Enfin, le dépistage cytologique du cancer du corps chez la femme non ménopausée se heurte à une difficulté supplémentaire sur laquelle Bimes a insisté; outre la fréquence d'anomalies et même de monstruosités nucléaires dans certaines formes d'endométrite corporéale, il est à peine besoin de rappeler la cytologie extraordinairement polymorphe des éléments entrant dans la constitution du trophoblaste villositaire, des caduques et du myomètre sous-jacent, où les cellules monstrueuses, les plasmodes multinucléées ne sont pas rares (fig. 11). Or, en présence d'un syndrome fonctionnel, le gynécologue est-il toujours certain d'avoir exclu l'hypothèse d'un accident gravidique ?

Quant au diagnostic topographique de la lésion, il est là encore basé seulement sur des nuances, car il est bien souvent délicat de dire si telle cellule provient de l'endocol ou de l'endomètre.

Le diagnostic de la nature anatomo-pathologique du cancer soulève les mêmes problèmes. La présence de vacuolisation dans le cytoplasme (à condition, bien entendu, de ne pas confondre ces vacuoles avec celles causées par la dégénérescence) serait un bon signe en faveur de l'adénocarcinome. Par ailleurs, cet examen ne donne aucun renseignement sur l'activité mitotique des cellules.

Quelques améliorations à la méthode ont été proposées :

— frottis pratiqués au niveau de l'endomètre (Schram et Di Palma — Varangot, Granjon, Beau) ;

— coloration des étalements au carbonate d'argent (Yue, Riley, Miller et Sharenberg), rendant les cellules cancéreuses plus apparentes que les cellules normales;

— centrifugation des sécrétions vaginales et inclusion à la paraffine.

Mais aucune d'entre elles ne semble constituer un progrès important.

Par contre, certains auteurs (Bourg, Meensel et Pundel) se sont posé la question de savoir si malgré toutes ses difficultés, le frottis vaginal ne constituerait pas une méthode plus « sensible » que l'examen histologique, permettant de déceler comme pour le cancer du col, un précancer, ou un cancer *in situ*. A l'appui de cette hypothèse, ces auteurs rapportent le cas de deux malades où les frottis, de type atrophique, renfermaient des cellules nettement cancéreuses; le curettage biopsique ramenait une muqueuse présentant une hyperplasie atypique, sans malignité évidente. Davidson, Hecht et Winston qui ont observé des faits assez voisins où toutes les autres méthodes ne parvenaient pas à mettre le cancer en évidence, se demandent s'il ne s'agit point là d'un aspect particulier aux frottis vaginaux de la femme ménopausée. Et c'est là encore notre point de vue.

Il est toutefois trois éventualités où l'on peut admettre que la méthode des frottis est appelée à rendre quelques services en vue du dépistage du cancer corporéal :

— chez les malades présentant une très forte atrésie vaginale et chez qui la biopsie est impossible (Streicht Ribeiro).

— chez les malades traitées, que l'on désire surveiller par des examens faits à intervalles réguliers;

— peut-être également dans un cas où Moricard (qui a par ailleurs, à plusieurs reprises, insisté sur les faiblesses de la méthode), a souligné son intérêt : lorsque la biopsie corporéale a été négative, la découverte de cellules suspectes sur les étalements peut conduire au diagnostic de cancer annexiel, surtout lorsque l'examen gynécologique a décelé l'existence d'une masse juxta-utérine, comme ce fut le cas pour la malade dont Musset et V. Nuovo rapportent l'observation.

Si nous avons tant insisté sur les causes d'erreur du cyto-

diagnostic du cancer du corps, c'est pour en montrer toute la difficulté et pour dire combien ces examens nécessitent de compétence et de patience de la part de l'histologiste. Même dans ces conditions, nous considérons qu'il ne faut jamais perdre de vue cette règle générale à tout cyto-diagnostic des cancers génitaux, à savoir :

— un frottis négatif ne doit pas exclure l'hypothèse d'un cancer;

— un frottis positif, sans contrôle biopsique, ne suffit pas pour poser l'indication d'un traitement chirurgical.

D. CONDITIONS D'APPARITION DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Nous abordons maintenant un problème complexe, chargé de trop d'inconnus pour que nous ayons la prétention de le résoudre; nous voulons seulement évoquer quelques faits relatifs à la genèse du cancer de l'endomètre en essayant d'en dégager une signification biologique.

L'utérus, et notamment sa muqueuse, étant un organe effecteur doué d'une remarquable sensibilité aux hormones ovariennes qui y déterminent des modifications structurales cycliques pendant la période d'activité génitale, il est logique d'envisager le rôle possible de ces hormones dans le déterminisme du cancer de l'endomètre. Cependant, l'endomètre est également soumis aux facteurs généraux de la cancérisation qui peuvent s'exercer sur n'importe quel tissu de l'organisme.

Les conditions biologiques d'apparition de ces cancers nous semblent donc pouvoir être classées en deux groupes : celles qui sont spéciales à l'endomètre et liées à une influence hormonale, celles qui sont inhérentes à tous les tissus de l'organisme.

1. Influence œstrogène.

Nous étudierons les faits cliniques puis les résultats expérimentaux, et nous envisagerons ensuite l'interprétation qu'ils suggèrent.

Faits cliniques.

Dans l'étude des conditions d'apparition des cancers de l'endomètre, un point attire en premier lieu l'attention : c'est l'âge

auquel ce cancer apparaît. Avant 30 ans, son incidence est très faible, elle commence à s'élever entre 50 et 60 ans pour redevenir très faible, mais non exceptionnelle après 70 ans. Son développement paraît donc lié avec la préménopause, la ménopause, la post-ménopause et les perturbations hormonales qui les accompagnent.

Certains auteurs ont du reste constaté que, chez ces malades, la ménopause était tardive (Crossen), que les femmes ayant eu des métrorragies à la préménopause avaient trois fois et demi plus de chances d'être atteintes ultérieurement de cancer que les autres (Randall), et qu'il fallait particulièrement suspecter celles qui n'avaient après leur ménopause ni bouffées de chaleur, ni atrophie vulvaire ou vaginale, et celles dont les frottis vaginaux présentaient des cellules superficielles en nombre important. Ce sont là autant de faits qui témoignent d'une imprégnation folliculinique assez importante, de l'organisme dans la période avoisinant la ménopause. Ces constatations semblent être illustrées par les études de Herell en 1939, puis de Woll, Hertig, Smith et Johnson en 1948 : ces auteurs ont étudié histologiquement l'ovaire chez la femme ménopausée normale, et chez celle présentant un cancer de l'endomètre; ils ont constaté que les signes traduisant une activité hormonale persistante, hyperplasie du stroma, kystes folliculiniques, tumeurs de la thèque sont neuf fois plus fréquents chez cette dernière; notons également l'existence possible, selon ces auteurs, de kystes lutéiniques. Husslein, puis Shaw et Dastur ont décrit au niveau des ovaires des cellules spéciales, dont on peut, du reste, avec Greene et Peckham contester la spécificité, et qui seraient susceptibles de sécréter une substance cancérigène, voisine de la folliculine.

Dans un ordre de faits assez voisin, la coexistence de cancer de l'endomètre et de tumeurs ovariennes folliculinisantes a été assez souvent signalée pour que l'on puisse penser qu'il s'agisse davantage d'une corrélation que d'une pure coïncidence. Depuis la première observation de Schrœder qui avait peu attiré l'attention, de nombreux cas ont été signalés et rapportés dans la littérature médicale; une étude attentive des documents histologiques et iconographiques produits est cependant nécessaire car ces observations constituent les rares cas où le diagnostic d'épithélioma puisse être difficile : le cancer se développe sur un

endomètre en état d'hyperplasie folliculinique et une activité folliculinique intense et prolongée peut par ailleurs déterminer une hyperplasie atypique, constituant ces « cas-limites » que nous avons précédemment décrits. Nous avons retenu notamment la statistique de HODGSON, DOCKERTY et MUSSEY dans laquelle 21 % des femmes ménopausées ayant une tumeur folliculinisante avaient un cancer de l'endomètre, celle de HENDERSON portant à 33 % les cas analogues, les autres malades présentant une hyperplasie plus ou moins typique.

Un autre point attire l'attention dans l'étude de ces associations : alors que les tumeurs de la granulosa sont beaucoup plus fréquentes que celles de la thèque, les tumeurs ovariennes en cause ici, sont plus souvent des tumeurs de la thèque. Nous signalons seulement ce fait dans ce chapitre, nous proposant, dans l'étude consacrée aux métrorragies dues à des tumeurs ovariennes, d'exposer sa signification.

Des conséquences d'une folliculinothérapie prolongée se dégagent les mêmes constatations; c'est, par exemple, le cas typique d'une malade dont FREMONT-SMITH, MEIGS, GRAHAM et GILBERT rapportent l'observation : cette femme, soumise pendant huit ans à un traitement par les œstrogènes avait d'abord présenté une hyperplasie de l'endomètre, puis un authentique cancer. VASS — GUSBERG ont pu observer des cas analogues. Par ailleurs, tout mécanisme susceptible d'engendrer un excès de folliculine dans l'organisme serait indirectement une cause de cancer : AYRE considère qu'une déficience en facteur vitaminique B, par les perturbations hépatiques qu'elle entraîne, pourrait agir dans ce sens.

Faits expérimentaux.

Alors que le pouvoir des substances œstrogènes d'exciter la mitose cellulaire est démontré depuis quelques années, le cancer de l'endomètre ne semblait pas pouvoir être réalisé expérimentalement. MOSINGER n'avait obtenu par les œstrogènes qu'une « conjonctivomatose multiple », BIMES qu'une « fibromatose utérine » sans apparition de cancer.

Cependant RIESCO, en 1946, constata que l'implantation d'œstradiol « solide » déterminait chez le cobaye dont la carcino-

résistance est notable, le développement d'un adéno-cancer de l'endomètre, dans un délai voisin de deux ans.

Interprétation.

Ces considérations cliniques et expérimentales semblent montrer assez clairement qu'il existe une corrélation de cause à effet entre l'existence d'un certain taux de folliculine dans l'organisme et l'apparition d'un cancer de l'endomètre. De là, à conclure à la corrélation entre hyperplasie de l'endomètre et cancer, il n'y avait qu'un pas, et à la suite des opinions émises par Taylor en 1932, Novak et Yui en 1936, Simonin lors du Congrès de Gynécologie de 1950 s'exprimait sur ce point en ces termes : « Toute hyperplasie ne se transforme pas inéluctablement en cancer, mais tout cancer est nécessairement précédé d'un état hyperplasique local, le cancer ne se manifestant que si la cause qui a donné naissance à l'hyperplasie continue d'agir. »

Cette opinion nous semble assez discutable.

Tout d'abord, nos statistiques sont loin d'établir la notion d'hémorragies préménopausiques particulièrement fréquentes dans les antécédents de malades qui, quelques années plus tard, ont présenté un cancer de l'endomètre. D'ailleurs, nous considérons que la polyménorrhée, si banale à l'approche de la ménopause, correspond rarement à un état d'hyperplasie folliculinique de l'endomètre, observé par contre avec un maximum de fréquence entre 35 et 45 ans. En général, dans les mois qui précèdent la ménopause, l'état de l'endomètre correspond à un stade folliculinique avec un certain degré d'hypoplasie, et la polyménorrhée traduit seulement un épuisement progressif de l'énergie ovarienne, les cycles devenant anovulaires et de plus en plus brefs; souvent, d'ailleurs, le trouble fonctionnel est aggravé par l'existence d'une lésion associée (fibrome ou métrite cervicale polypeuse).

D'autre part, lorsque dans un prélèvement biopsique des fragments de muqueuse saine coexistaient avec des fragments néoplasiques, il n'y avait dans aucun cas une hyperplasie folliculinique de l'endomètre; il s'agissait soit d'un endomètre folliculinique hypoplasié, soit d'un endomètre quiescent, soit d'une muqueuse endocervicale. Des constatations identiques ont pu être faites sur des pièces d'hystérectomie.

Dès lors, nous estimons que le terrain le plus favorable à

l'éclosion d'un authentique épithélioma corporéal est un état de l'endomètre observé au cours de la période préménopausique, la fonction endocrine ovarienne en voie d'épuisement ne se manifestant à ce moment que par la libération plus ou moins continue de petites quantités de folliculine. Remarquons que cette affirmation est en accord avec celle formulée par différents auteurs. Faulkner et Douglas constatent également la rareté de l'association hyperplasie-cancer et concluent qu'il n'y a pas de relation entre ces deux états de la muqueuse. Par ailleurs, le cancer de l'endomètre peut apparaître chez une femme 15, 17 et même 30 ans après la castration (Smith). Gusberg accorde de l'importance comme facteur prédisposant au cancer, à une activité folliculinique prolongée, non contrebalancée par l'action de la lutéine; opinion partagée avec Stokes qui insiste sur l'importance de la continuité dans une stimulation folliculinique assez faible. Les cas rapportés par Cruz de cancers apparaissant après castration radiothérapique semblent avoir été favorisés par des conditions analogues. Nieburgs envisage également l'intervention de l'hyperactivité hypophysaire, conséquence de la chute du taux des œstrogènes dans la période préménopausique.

Par ailleurs, il nous semble difficile d'admettre que l'hyperplasie prolongée d'un parenchyme précède nécessairement le développement d'un cancer. D'une façon très générale, nous estimons en effet que l'hyperplasie diffuse ou partielle d'un organe est une réaction globale qui traduit un trouble fonctionnel et à laquelle participent tous les composants tissulaires de cet organe. Au contraire, nous considérons les cancers comme des maladies d'espèces cellulaires déterminées, la prolifération indéfinie des cellules n'étant que la manifestation la plus évidente et probablement la plus précoce de la lésion cellulaire. Sans doute, pour considérer seulement le cas du cancer de l'endomètre, son développement paraît favorisé par un état de la muqueuse réalisé lorsque seule l'hormone folliculaire exerce son action, et cette action consiste essentiellement dans une stimulation des caryocinèses au niveau des revêtements épithéliaux. Mais, à notre avis, cela veut seulement dire que les changements physiques dont le noyau et la membrane nucléaire font l'objet au cours de la division indirecte sont une condition nécessaire pour qu'un processus cancéreux se développe; ils ne sauraient le créer. Cette condition est également réalisée lorsque l'endomètre présente une hyperplasie franche,

mais la déhiscence fréquente des structures rapidement édifiées explique certainement pourquoi la coexistence d'un cancer de l'endomètre avec une hyperplasie authentique constitue en réalité une exception.

En un mot, nous pensons qu'une imprégnation prolongée et exclusive de la muqueuse utérine par de faibles quantités d'œstrogènes crée seulement une *prédisposition locale* au développement éventuel d'un cancer : le facteur hormonal ne saurait à lui seul déterminer ce développement (Guilhem et Bimes).

2. **Influence des autres facteurs cancérigènes sur l'endomètre.**

Interviennent donc dans l'apparition d'un cancer de l'endomètre d'autres facteurs : si la folliculine peut, dans certaines conditions et chez certaines femmes, déclencher la formation d'un cancer, c'est qu'il y a chez ces malades une prédisposition particulière. L'étude de ces conditions favorisantes nous fait entrer dans le vaste domaine de la cancérologie. Nous en effleurerons les points principaux que nous ne saurions du reste mieux faire que d'emprunter souvent à l'importante étude de Simonin (1950).

Cet auteur a noté l'influence ethnographique dans la fréquence du cancer de l'endomètre : son incidence serait relativement faible dans la race noire, élevée chez les juives et les anglaises (Kannaway). Il serait également plus fréquent dans les classes aisées que dans les classes pauvres de la société (Corscaden et Gusberg — Kannaway).

L'hérédité personnelle est un des points de cancérologie depuis longtemps discuté. Malgré quelques exempless frappants (Palmer et Mitchell — Purdie), l'intervention de ce facteur semble assez problématique.

Facteurs racial et héréditaire ne constituent du reste qu'une cause prédisposante, rigoureusement latente, et ce n'est que sous l'influence de certaines conditions révélatrices que cette hérédité s'extériorisera. Ces conditions sont très diverses. Parmi celles-ci, nous avons vu le rôle joué par la folliculine; peut-être interviendraient également des troubles dans le métabolisme des glucides, des lipides ou des protides, où la participation hépatique serait importante.

Cependant, l'étude des perturbations métaboliques à elle seule ne suffit pas à donner une solution définitive au problème de la

cancérisation. Le pouvoir cancérigène des radiations de courte longueur d'onde mérite de retenir quelque peu l'attention; il est du reste possible que le pouvoir cancérigène des corps chimiques soit en rapport avec le taux de leur métabolisme, lequel libérerait assez d'énergie pour permettre l'émission de radiations de longueur d'onde déterminée. Dans le domaine médical, la radiothérapie ou radiumthérapie pelvienne faite pour fibrome ou pour métrorragies préménopausiques, est-elle capable d'agir comme cause favorisante dans l'apparition d'un cancer de l'utérus ? C'est une question d'un haut intérêt pratique, qui a été beaucoup discutée, mais sur lequel l'accord n'est pas encore pleinement fait. Un point semble cependant sûr : les rayons X favoriseraient l'apparition du sarcome; c'est ce qui ressort du travail de Koch, de la thèse de Bougourd, et de l'important travail de Speert et Peightal constituant le recollement de 270 malades du Roosvelt Hospital traitées par rayons X ou radium, chez lesquelles l'éventualité d'un cancer avait été rigoureusement éliminée avant le traitement. Certains auteurs (Rusterholtz et Georgiev — Taylor — Mac Farlane et Randall — Crossen), cependant, considèrent ou bien que l'irradiation est inoffensive, ou bien qu'elle mettrait même dans une certaine mesure, en freinant l'activité œstrogène de l'ovaire, la malade à l'abri du développement ultérieur d'un cancer: l'épithélioma serait, en effet, moins fréquent chez elles, et en définitive, la proportion de cancers utérins serait globalement inférieure à celle de femmes n'ayant pas subi d'irradiation.

La conclusion que nous pouvons apporter à cette étude, c'est que la connaissance de la pathogénie du cancer nous échappe encore de beaucoup, car elle s'intègre dans celle de la structure de la matière vivante, et c'est à l'échelon moléculaire qu'il convient de la poursuivre. « A cette échelle infra-microscopique, ce que l'on nomme germes, proferments, virus, se confond étroitement, et l'apparition de tels corpuscules est conditionnée par des réactions physico-chimiques endogènes dont il nous est encore impossible d'apprécier le mécanisme intime » (Simonin).

Peut-être cette notion est-elle appelée ultérieurement à une importante répercussion dans le domaine de la pathologie humaine et de la cancérologie en particulier.

II. SARCOME (10 cas).

Contrastant avec l'épithélioma, le sarcome tire son individualité clinique de sa rareté, de la difficulté de son diagnostic et de sa gravité.

C'est, en effet, une affection peu fréquente, puisqu'il ne se rencontre, par rapport aux autres cancers de l'utérus, que dans une proportion variant de 0,5 à 5 % selon les auteurs. Il semble se développer avec une égale fréquence avant et après la ménopause.

Notre statistique comporte 10 cas de sarcomes se répartissant ainsi :

— sarcomes de l'endomètre : 4 cas,
dont : sarcomes du chorion cytogène : 3 cas,
lymphoblastome : 1 cas;
— sarcomes du myomètre : 6 cas,
dont : léiomyosarcomes : 5 cas,
hémangiosarcome : 1 cas.

a) Sarcomes de l'endomètre.

Il est convenu de considérer les sarcomes de l'endomètre comme des curiosités; selon Cohen et Cravotta, ils représentent seulement 15 % de l'ensemble des sarcomes de l'utérus; 9,5 % selon Mac Farlane; il n'en existait aucun parmi les 10 sarcomes de la statistique de Kardash, et 3 sur les 13 sarcomes de Murray et Weitzner. Enfin, Maille et Duperrat, Rouchy, Guilleminot en ont rapporté récemment quelques nouveaux cas. Pour notre part, sans doute par un simple effet de hasard, 4 sarcomes de l'endomètre figurent dans notre statistique : dans 3 cas, il s'agissait d'un sarcome du chorion cytogène; le quatrième cas était un lymphoblastome.

1. *Sarcome du chorion cytogène (3 cas).*

Bien souvent, cette tumeur se présente cliniquement comme l'épithélioma le plus banal ou même sous l'aspect d'une masse polypeuse faisant hernie à l'orifice cervical. Chez l'une de nos malades, âgée de 70 ans, la tumeur était un volumineux polype, spontanément expulsé, et seul l'examen histologique permit d'en reconnaître la malignité.

Sur les préparations microscopiques, la tumeur paraît constituée par de volumineuses masses polypeuses, limitées par un revêtement épithélial discontinu et formées par un tissu néoplasique de texture mésenchymateuse. Les cellules tumorales sont le plus souvent volumineuses, stellaires, mais très irrégulières, pouvant atteindre un extrême polymorphisme. Elles sont dispersées dans une substance fondamentale œdémateuse, très abondante, pauvre en fibrilles collagènes. Les mitoses et surtout les monstruosités nucléaires sont souvent extraordinairement nombreuses. Parfois, la tumeur est formée de volumineuses cellules polyédriques, riches en cytoplasme, évoquant les éléments déciduaux, et serties par un fin réticulum précollagène. De vastes territoires néoplasiques sont sphacélés.

Une éventualité fort curieuse et qui ne semble pas exceptionnelle, consiste dans la coexistence d'un sarcome du chorion cytogène et d'un épithélioma glanduliforme typique, avec parfois une véritable intrication des deux formes, justifiant la dénomination d' « *épithéliosarcome* ». Nous avons rencontré cette éventualité dans l'une de nos observations : la tumeur était constituée par des masses globuleuses revêtues par un épithélium épais qui, en différents points, prenait un caractère franchement végétant, avec stratification des cellules épithéliales et apparition de mitoses et d'atypies nucléaires nombreuses (fig. 12). Florentin a rapporté une observation analogue. Par rapport à l'ensemble des épithéliomas, cette association semble rare : sur une statistique portant sur 341 épithéliomas corporéaux, Randall, Mirick et Wieben n'ont rencontré que 4 épithéliosarcomes. L'interprétation de ces associations fait l'objet de controverses et l'existence d'authentiques épithéliosarcomes est même niée par certains. Ewing considère par exemple qu'il s'agit soit d'un aspect atypique des cellules épithéliales au niveau d'un sarcome, soit d'une réaction atypique du stroma au voisinage de l'épithélioma. Florentin se demande si la tumeur n'est pas un épithélioma évoluant en partie sous une forme dissociée, pseudo-sarcomateuse, et entrant de ce fait dans le cadre des épithéliomas atypiques. Dans quelques cas d'adénocarcinomes, nous avons eu nous-même, l'occasion de rencontrer, dans la série des coupes, de petites plages où l'atypie cellulaire est si accentuée que l'on croit se trouver en présence de formations sarcomateuses. En réalité, la découverte d'images de transition permet en général de reconnaître la nature épithé-

liale de ces formations. Au demeurant, nous plaçant sur un plan doctrinal, nous ne pensons pas qu'il y ait lieu de se montrer tellement surpris de rencontrer le développement d'épithéliosarcomes au niveau de la muqueuse corporéale : si l'on veut bien

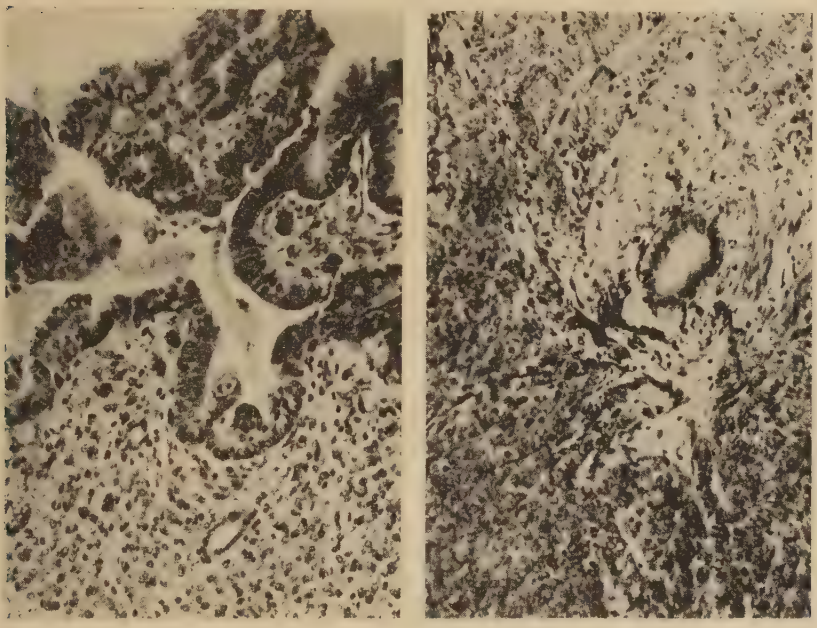

Fig. 12. — *Sarcomes du chorion de l'endomètre.* — A gauche, sarcome du chorion cytogène. Macroscopiquement, la tumeur se présentait sous l'aspect d'un volumineux polype, expulsé spontanément. La préparation correspond à une zone périphérique de la tumeur. Mitoses et monstruosités nucléaires très nombreuses au niveau du chorion, qui émet de courtes végétations superficielles. Celles-ci sont revêtues par un épithélium cylindrique épais, où l'on observe également des mitoses et des atypies nucléaires.

A droite, lymphoblastome du chorion cytogène. Macroscopiquement, cette tumeur se présentait sous l'aspect de masses volumineuses, comblant la cavité corporéale. Le col utérin était parfaitement sain. Sur la préparation, on distingue, autour d'une petite glande corporéale, de vastes nappes cellulaires, mal circonscrites, formées par des cellules rondes, pauvres en cytoplasme, possédant un noyau clair, uninucléolé, présentant tous les caractères cytologiques de lymphoblastes.

se rappeler l'origine mésoblastique de tous les composants de l'endomètre, on peut penser que l'un de ces composants peut parfois extérioriser des potentialités étendues; la plasticité des dérivés mésoblastiques est en effet une notion bien classique.

Le sarcome du chorion cytogène est souvent peu infiltrant,

Dans l'une de nos observations, nous avons étudié la pièce d'hystérectomie : il s'agissait justement de ce cas où la tumeur utérine se présentait comme un polype banal, spontanément expulsé. Sur la pièce opératoire, l'utérus était très augmenté de volume, mais cette hypertrophie était liée à l'existence d'un volumineux fibrome interstitiel, circonscrit par une épaisse capsule fibreuse, et ayant par ailleurs subi une évolution fibro-hyaline. Au niveau de la cavité corporéale, on ne retrouvait que la base d'insertion du polype sarcomateux; le muscle sous-jacent, scléreux, n'était infiltré par les cellules sarcomateuses qu'à une très faible distance de la cavité corporéale.

Cette malade fut d'ailleurs revue deux ans après l'intervention, avec une récidive vaginale. Un traitement radiothérapique fut alors intitué (5.000 R répartis en deux champs) et la néoplasie se révéla remarquablement sensible. Plusieurs mois après le traitement, la malade paraissait en parfaite santé, et l'examen gynécologique décelait seulement une petite induration limitée dans le fond du vagin. Quelques mois plus tard, apparaissait une nouvelle récidive locale, tout aussi sensible que la première fois à la radiothérapie. Quelques mois encore après, soit plus de trois ans après l'intervention, la malade tombait inopinément dans un coma profond et décédait au bout de deux jours. La malade n'ayant jamais présenté de troubles hypertensifs, l'hypothèse d'une brusque dissémination encéphalique de la tumeur utérine fut retenue, mais il n'y eut pas de contrôle anatomique.

Des deux autres malades pour lesquelles le diagnostic de sarcome du chorion cytogène avait été porté, l'une, hospitalisée au C.R.A.C., a bénéficié du traitement radiothérapique, mais nous ignorons combien de temps l'amélioration constatée s'est maintenue; l'autre a présenté, après quelques mois, une métastase hépatique.

La radiosensibilité des sarcomes du chorion cytogène paraît une notion reconnue (Reich). Pourtant, malgré une évolution qui peut s'étaler sur quelques années, le pronostic demeure toujours sombre (Corscaden).

2. *Lymphoblastome (1 cas).*

Il s'agit là certainement d'une tumeur d'une exceptionnelle rareté. Signalée parfois au niveau du col, elle n'a jamais été décrite, à notre connaissance, au niveau de l'endomètre corporéal.

Nous en rapportons ici une observation.

Il s'agissait d'une femme de 55 ans qui présentait, deux ans après la ménopause, des métrorragies apparues depuis deux mois. A l'examen, la tumeur était indépendante du col, mais s'extériorisait par l'orifice cervical.

Sur les coupes microscopiques (fig. 12), la néoplasie était constituée par un parenchyme très homogène, représenté par des alvéoles compactes, serties par un stroma peu abondant, supportant un riche réseau lacunaire de capillaires sanguins. Les alvéoles néoplasiques étaient formées par des éléments univoques, à limites indistinctes, très étroitement tassés, pauvres en cytoplasme, mais possédant un volumineux noyau clair, uni ou binucléolé; les mitoses étaient très nombreuses; par contre, les monstuosités nucléaires étaient fort rares. La plupart de ces éléments étaient probablement des lymphoblastes. Il existait une nécrose systématisée du parenchyme néoplasique à distance des vaisseaux, ce qui conférait fréquement à la tumeur une architecture papillaire. Le stroma était représenté uniquement par le réseau vasculaire formé de lacunes sanguines sans paroi propre, parfois directement bordées par les cellules néoplasiques qui souvent se détachaient dans la lumière vasculaire. En quelques rares points, on retrouvait les vestiges des glandes utérines revêtues par un épithélium cylindro-cubique, sans activité cinétique, mais élaborant parfois une petite quantité de mucus.

La malade est entrée au Centre du Cancer, où elle a été traitée par radiothérapie. Mais elle revenue trois mois plus tard, avec des métrorragies profuses et un envahissement des paramètres et de la paroi vaginale.

b) **Sarcomes du myomètre (6 cas).**

1. *Léiomyosarcome (5 cas).*

Ce sont les moins rares de tous les sarcomes utérins; mais bien que *la dégénérescence sarcomateuse du fibrome* soit admise par presque tous les auteurs, sa fréquence est « très diversement interprétée suivant qu'on consulte les cliniciens ou les anatomo-pathologistes » (Ducuing). Les cliniciens la considèrent comme très rare : Ducuing n'en signale que 2 cas sur un total de 1.300 fibromes. « Certains anatomo-pathologistes », dit par contre Ducuing, « trouvent une proportion élevée de sarcomes en examinant tous les nodules contenus dans l'utérus fibromateux : cette

proportion irait de 0,4 % à 10 % selon les auteurs ». Parmi les 24 sarcomes de leur statistique, THORNTON et CARTER considèrent que 6 étaient secondaires à un fibrome. Dans la statistique de KARDASH, 3 étaient primitifs et 7 secondaires; dans celle de COHEN et GRAVOTTA, 7 étaient primitifs et 10 secondaires à un fibrome. Tous ces auteurs admettent donc la dégénérescence sarcomateuse du fibrome comme relativement fréquente, ou tout au moins comme possible.

Nous sommes loin de partager cette opinion. A notre avis, il existe souvent, dans l'esprit des cliniciens, une regrettable confusion lorsque l'on discute de l'éventuelle dégénérescence du fibrome utérin. Remarquons tout d'abord que, lorsque l'on a examiné un grand nombre de pièces d'hystérectomie, quel que soit d'ailleurs le motif de l'intervention, on en vient à cette conclusion que, chez la plupart des femmes d'un certain âge, la paroi utérine renferme un et souvent plusieurs nodules fibromateux, circonscrits et parfaitement quiescents. Or, par comparaison, le sarcome du myomètre semble véritablement exceptionnel, et il est évident qu'à l'examen systématique d'un utérus sarcomateux, il y a bien des chances pour que l'on découvre un ou plusieurs nodules fibromateux. Mais, dans cette éventualité, nous estimons que rien n'autorise à avancer que la tumeur maligne résulte de la dégénérescence de l'un de ces nodules. Les documents iconographiques produits à l'appui de cette hypothèse ne sauraient d'ailleurs entraîner la conviction : lorsqu'il existe, en effet, une continuité anatomique entre le sarcome et le nodule fibromateux, cette continuité peut résulter aussi bien d'un envahissement que d'une dégénérescence. Lorsqu'un sarcome se développe sur un utérus fibromateux, nous pensons même qu'il y a plus de chances pour que la néoplasie maligne ait pris naissance en dehors de ces nodules qu'une involution fibro-hyaline a souvent transformés en petits blocs scléreux, véritables corps étrangers enchâssés dans le myomètre. Reconnaissons volontiers que, théoriquement, rien ne s'oppose à ce qu'un sarcome se développe sur le tissu musculaire présent dans un nodule fibromateux, mais c'est là une éventualité qui, nous semble-t-il, doit être rarissime.

D'un point de vue pratique, remarquons enfin que le problème n'a qu'un intérêt fort restreint. Lorsque l'hypothèse de sarcome utérin est envisagée par le clinicien, ce n'est pas la découverte de nodules fibromateux, lors de l'examen gynécologique, qui

permettra de préciser le diagnostic. Cette découverte est même, à notre avis, plutôt rassurante, car elle trouve une explication plausible à des troubles fonctionnels que l'on peut rapporter à des accidents venant compliquer l'évolution d'un fibromyome. L'inquiétude doit être, à notre avis, plus grande, lorsque l'on se trouve en présence d'un utérus qui a subi, depuis peu, un accroissement rapide et régulier.

Cet accroissement rapide de l'utérus, constaté chez une femme présentant une hémorragie persistante, est en général le signe qui, le premier, oriente le diagnostic vers l'hypothèse d'un sarcome. Les présomptions en sont accrues par l'apparition rapide d'une ascite et de phénomènes de compression. Au toucher, il arrive que l'on observe la masse irrégulière, bosselée, de consistance variable, mais en général dure, du sarcome ; au début de son évolution, on conçoit aisément que le curettage biopsique puisse souvent ne ramener aucun fragment suspect, la tumeur ne s'étant pas encore fait jour dans la cavité utérine. Le plus souvent, le diagnostic restera hésitant, et l'indication opératoire sera posée. Parmi les malades de notre statistique l'intervention avait été indiquée, dans un cas pour une tumeur kystique intervésico-utérine, dans un autre cas pour un fibrome irradié restant hémorragique. A la coupe, le sarcome est selon la description qu'en donne Ducuing « ramolli, rougeâtre par plages, grisâtre et sphacélique en certains endroits, creusé de géodes ailleurs ». Mais cet aspect est très voisin de celui rencontré dans une simple nécrobiose; comme de plus, l'argument de fréquence joue en faveur de cette dernière éventualité, il arrive que le diagnostic ne soit pas fait à l'examen de la pièce opératoire.

C'est en définitive l'étude histologique qui vient faire la preuve de la nature maligne de la tumeur. Il s'agit toujours d'un léiomyosarcome; le sarcome fibroblastique, contrairement à ce qui se passe au niveau du col, ne se voit pas au niveau de la paroi corporéale. Mais la différenciation cellulaire est telle que l'aspect du léiomyosarcome est souvent très voisin de celui du sarcome fibroblastique avec ses éléments cellulaires fusiformes, plus ou moins allongés, parfois globuleux, sertis par une tramule collagène, où les caryocinèses et les monstruosités, avec noyaux bourgeonnants et formation de plasmodes allongés, abondent. Les cellules se groupent en fascicules épais et tourbillonnants. Il existe de nombreuses lacunes vasculaires sanguines, sans paroi

propre, creusées au sein même du parenchyme néoplasique, les cellules s'agençant en revêtements endothéliaux (fig. 13).

En général, divers caractères permettent d'attester avec certitude l'origine musculaire de la tumeur (fig. 14) : on trouve de

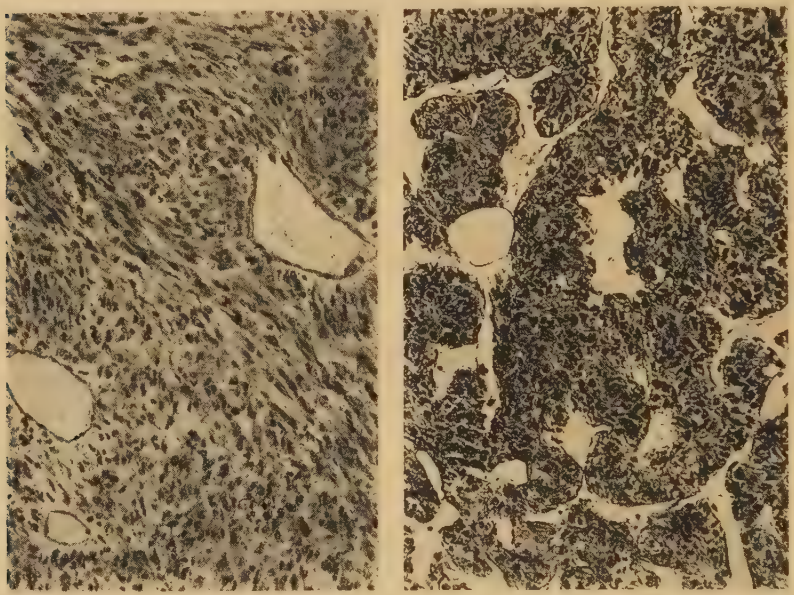

Fig. 13. — A gauche, léiomyosarcome du corps utérin, à cellules peu différenciées.

A droite, hémangiosarcome du corps utérin (remarquer l'extraordinaire richesse de la vascularisation lacunaire, sertissant les fascicules néoplasiques).

nombreux termes de transition entre les fibroblastes et les fibres musculaires qui présentent parfois dans leur cytoplasme de fines fibrilles éosinophiles; ensuite, il existe de nombreuses cellules géantes avec des noyaux multiples, bourgeonnants, qui font l'objet de cinèses pluripolaires; enfin, l'architecture générale de la tumeur « sent » le myomètre. Notons que ces *cellules géantes,* si fréquemment rencontrées dans le sarcome, ont été très diversement interprétées, constituant pour certains un signe de haute malignité. Il semble cependant (Danforth et Evantson), qu'une distinction soit à faire entre les cas où les cellules géantes sont en grand nombre et de taille variable, certaines particulièrement volumineuses, fréquemment multinucléées, et qui seraient le fait de cancers très malins; et les cas où elles sont en petit nombre,

entourées d'une zone de faible activité avec peu de mitoses et qui seraient plutôt un signe de dégénérescence, le gigantisme cellulaire étant ici le résultat d'une confluence cytoplasmique et non d'une croissance active de la cellule.

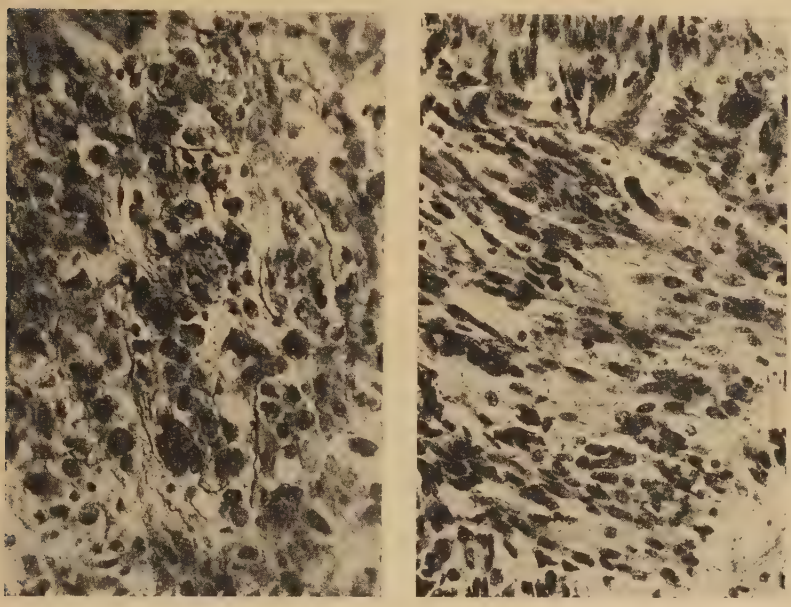

Fig. 14. — *Léiomyosarcome du corps utérin.* — Remarquer, sur les deux figures, l'existence, dans le parenchyme sarcomateux, de cellules géantes à noyaux bourgeonnants ou multiples, critère permettant d'affirmer l'origine musculaire de la néoplasie.

Fréquemment, le développement de la tumeur s'accompagne d'accidents évolutifs, phénomènes nécrotiques et surtout grosses hémorragies qui détruisent, par plages étendues, le tissu néoplasique.

Il peut être difficile de distinguer histologiquement un myome d'un léiomyosarcome; la présence de mitoses n'est pas absolument exceptionnelle dans un simple fibromyome, et c'est pour ces cas litigieux que les auteurs définissent des critères de malignité : le sarcome « s'insinue dans les tissus voisins au lieu de les refouler » (Ducuing), présente des cellules géantes et surtout des noyaux de taille, de forme et de chromacité variables d'une cellule à l'autre (Davis, Howe et French).

Enfin, dans quelques cas, la discrimination entre sarcome et épithélioma atypique peut être délicate.

Quant au pronostic de cette affection, il est spécialement grave, puisque sur les 16 malades de la statistique de Davis et de ses collaborateurs, 3 seulement semblent avoir été guéris après hystérectomie totale; le pourcentage serait un peu meilleur pour Reich, mais Mac Farlane conclue son étude en remarquant qu'une rechute tardive est toujours possible et qu'il s'agit « d'une maladie mortelle non par métastases, mais par extension locale ».

2. *Hémangiosarcome* (1 cas).

Cette variété de tumeur, développée à partir de formations vasculaires de la paroi utérine est rarissime. Nous n'en avons trouvé qu'un cas décrit par Cohen, Ingleby et Gayl.

Nous en rapportons une observation. Cliniquement, il s'agissait d'une malade présentant un fibrome, mais d'une évolution si rapide, qu'elle avait incité le chirurgien à intervenir.

La tumeur était constituée par de grêles trabécules néoplasiques, sertis par un riche réseau de capillaires sanguins anastomosés, dilatés, parfois gorgés de sang et bordés directement par les cellules néoplasiques (fig. 13). Celles-ci présentaient, en bordure des vaisseaux, tous les caractères de cellules endothéliales; en profondeur, elles prenaient l'aspect d'éléments polyédriques parfois fusiformes, sans différenciation contractile. Mitoses et monstruosité nucléaires étaient nombreuses. Il n'existait pas de stroma néoplasique, mais un infiltrat lymphoplasmocytaire discret. On notait de nombreuses suffusions sanguines et une nécrose de territoires néoplasiques étendus.

L'évolution a été fatale en quelques mois.

CHAPITRE IV

TUMEURS BÉNIGNES

Deux types de tumeurs bénignes peuvent se développer au niveau de l'utérus et engendrer des métrorragies post-ménopausiques :

— le polype;
— le fibrome.

1. Polypes (9 cas).

Parmi les polypes, il est classique de distinguer les polypes fibreux et les polypes muqueux; les premiers ne sont en réalité que des fibromyomes sous-muqueux et nous ne nous en occuperons pas dans ce chapitre, ne retenant ici que la deuxième catégorie, les polypes muqueux, ou adénomes bénins, affection assez fréquente chez la femme âgée.

Il est fort possible du reste que cette tumeur bénigne, si souvent rencontrée pendant la période d'activité génitale, particulièrement entre 40 et 55 ans (Bourg—Schmitt), puisse continuer à évoluer et à se manifester après la ménopause par des métrorragies. Mais il semble bien que dans la majorité des cas, le polype n'apparaisse que de longues années après l'arrêt définitif des règles, lorsque l'endomètre se trouve en état d'atrophie sénile (Menge).

Son origine peut être liée à une irritation locale, par exemple une inflammation de la muqueuses utérine. Speert, cependant, considère l'adénome corporéal comme un cas particulier des dystrophies kystiques de l'endomètre, la dystrophie, habituellement diffuse, se localisant à un territoire restreint de la muqueuse corporéale. Dès lors, la polypose corporéale pourrait être classée dans le groupe des « métroses de réceptivité », individualisées par Moricard.

Cliniquement, le polype se manifeste par des hémorragies le

plus souvent isolées et sans lendemain, pouvant s'accompagner de « quelques pertes séro-muqueuses, traduisant l'irritation de l'endomètre qu'il entretient » (Albenque), de douleurs lombaires et de pollakiurie (Bourg).

A l'ouverture de la pièce opératoire, il se présente comme une masse pédiculée, mais largement implantée au niveau du fond utérin ou de l'isthme, d'allure vésiculaire, rénitente, irrégulièrement bosselée, d'un rouge sombre, parfois grisâtre (Bourg et van der Eecken). Il est quelquefois difficile d'accrocher avec la seringue de Novak cette excroissance ferme, lisse, « caoutchoutée », qui glisse sous la curette. Les fragments recueillis sont par contre plus volumineux et plus consistants que ceux provenant d'une muqueuse diffusément hyperplasiée.

Le diagnostic histologique entre polype muqueux corporéal et hyperplasie glandulo-kystique est d'ailleurs souvent une question de nuances. Pourtant, l'étude attentive des coupes permet généralement cette distinction. Tout d'abord, à côté de débris correspondant à l'endomètre souvent atrophique situé en dehors du polype, la plupart des fragments sont volumineux avec un contour net, souvent curviligne, correspondant à l'épithélium superficiel. Les glandes sont volumineuses, parfois franchement kystiques, mais espacées et limitées par un épithélium généralement peu épais, cubique, parfois même endothéliforme; les mitoses y sont rares, la croissance de la tumeur étant souvent très lente (fig. 15). Les caractères du chorion sont tout particulièrement suggestifs : il est abondant, celluleux, mais le développement d'une tramule collagène plus ou moins serrée, lui confère une cohésion, une stabilité, une organisation, qui font défaut dans l'hyperplasie diffuse. Presque toujours, il existe, en surface, une réaction inflammatoire, se traduisant par un important infiltrat lymphoplasmocytaire, un œdème interstitiel discret, quelques suffusions sanguines, et parfois l'altération de l'épithélium superficiel. De nombreux vaisseaux à parois spécialement épaisses, sillonnent la masse tumorale; pourtant, Keller et Burger signalent l'existence de formations polypeuses à peu près dépourvues de vaisseaux.

Des perturbations circulatoires, parfois imputables à la torsion d'un pédicule d'insertion, peuvent provoquer soit la congestion passive de la masse tumorale et un suintement séro-sanguino-

lant, soit au contraire une ischémie qui peut aboutir au sphacèle et à l'expulsion plus ou moins périodique de lambeaux sphacélés.

Il est curieux de considérer combien le polype de la femme ménopausée a été peu étudié et combien souvent on le distingue

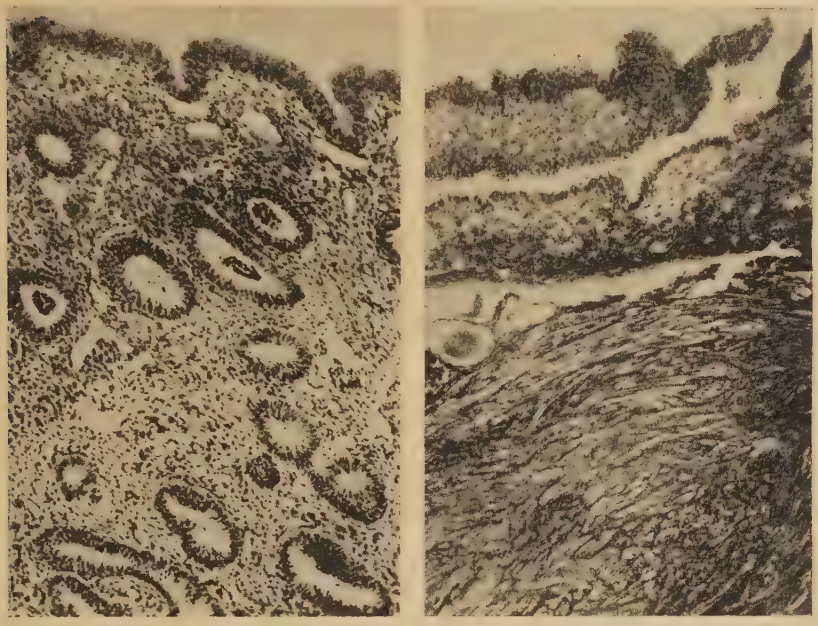

Fig. 15. — *Tumeurs bénignes génératrices de métrorragies post-ménopausiques.* — A gauche, adénome du fond utérin. Glandes volumineuses, régulières, revêtues par un épithélium épais, avec quelques rares mitoses. Remarquer la présence d'un chorion conjonctif abondant, celluleux, mais cependant plus stable que le chorion cytogène des hyperplasies folliculiniques diffuses.
A droite, fibromyome sous-muqueux. Volumineux nodule fibromyomateux, saillant sous un endomètre ménopausique. Remarquer la direction tangentielle d'un trajet glandulaire, refoulé par la croissance de la néoplasie. La biopsie par aspiration ne ramène, dans ce cas, que le mince revêtement muqueux de la cavité corporéale.

mal de l'hyperplasie diffuse, voire de l'adénome malin. Dès lors, on conçoit aisément les divergences d'opinions émises quant à son devenir évolutif. Bien que certains l'aient considéré parfois comme « une hypertrophie et une hyperplasie extrême de la muqueuse utérine représentant au point de vue histologique un processus d'adénomatose précancéreuse » (Lapeyre), il semble que sa transformation maligne soit exceptionnelle (Schmitt — Menge — Bonnet et Bulliard) et qu'il s'agisse d'une affection

essentiellement bénigne, ne nécessitant le plus souvent aucun soin spécial, ou guérissant par un simple curettage lorsque le caractère récidivant des hémorragies force à intervenir.

2. Fibromes (29 cas).

On peut considérer avec Crossen que, passé la cinquantaine, une femme sur deux est atteinte de cette affection. A l'examen d'une malade ménopausée venant consulter pour des métrorragies, il est donc banal de trouver un fibrome corporéal volumineux, ou un utérus globalement augmenté de volume, dur, parfois rétroversé, manifestement fibromateux et dont la surface peut être rendue irrégulière par des nodules myomateux. Bien souvent aussi, avant tout examen, la patiente raconte qu'elle a depuis longtemps un fibrome pour lequel elle avait dû parfois subir une cure de radiothérapie.

On considère alors le fibrome comme « suspect », c'est-à-dire que l'on redoute l'association d'une tumeur cancéreuse de l'appareil génital à la tumeur bénigne du myomètre. Le chapitre que nous avons consacré aux sarcomes du myomètre nous dispense d'insister à nouveau sur la prétendue « dégénérescence cancéreuse » des fibromes : le sarcome du myomètre est exceptionnel et, même en cas de coexistence avec un fibrome, rien ne prouve que la tumeur maligne résulte d'une dégénérescence de la tumeur bénigne.

Pourtant, le terme de « dégénérescence » est souvent utilisé en clinique, soit par suite d'une simplification terminologique abusive, soit surtout pour masquer à la patiente la nature exacte de la lésion utérine. Il qualifie alors l'apparition, sur un utérus fibromateux, d'une tumeur cancéreuse qui, dans l'immense majorité des cas, est un épithélioma. Du fait même de la haute fréquence du fibrome, on conçoit sans peine que cette association soit loin d'être rare, mais il est à peine besoin de dire qu'entre les deux tumeurs n'existe aucune corrélation histo-pathologique. A-t-on même le droit de considérer, d'un point de vue physiopathologique, que l'existence d'un fibrome représente un facteur favorisant l'évolution d'une néoplasie maligne ? Les opinions ne sont pas unanimes : selon Novak — Meigs, la tumeur bénigne agirait comme irritant local, propice à l'évolution d'un épithélioma, alors que l'imposante statistique de Sidall semble prouver,

au contraire, une proportion plus faible de cancer dans le cas de fibrome.

Pratiquée chez les fibromateuses cliniquement ménopausées qui présentent des métrorragies, la biopsie d'endomètre révèle en général une muqueuse atrophique. Ce fut le cas chez 22 de nos malades. Dans 2 cas, l'endomètre était en phase de prolifération, et dans notre statistique, ces deux observations ont été classées dans le groupe des « endomètres folliculiniques », parce que la tumeur utérine était petite et que l'apparition d'une hémorragie, d'ailleurs isolée, était manifestement conditionnée par une reprise transitoire de l'activité ovarienne. Dans 7 cas enfin, la biopsie de l'endomètre montrait également une muqueuse en prolifération, mais il s'agissait de métrorragie apparues plusieurs années après castration radiothérapique pour volumineux fibromyome. En raison du volume de la tumeur utérine, en raison surtout du caractère persistant des pertes, nous avons fait figurer ces observations dans le groupe des métrorragies imputables à un fibrome.

Le fait que chez 22 malades, la seringue de Novak n'a réussi à ramener que de minuscules débris correspondant à une muqueuse atrophique, appelle quelques commentaires. Devant la parcimonie de la collecte, nous nous sommes fréquemment demandé si l'exploration endo-utérine par simple aspiration offrait en pareil cas une sécurité suffisante. L'existence de noyaux myomateux saillants dans la cavité corporéale peut rendre, en outre, difficile l'introduction de la canule. Or, l'expérience nous a montré que, même dans cette éventualité, le fait de recueillir seulement de minuscules débris constituait une indication tout à fait rassurante. En effet, lorsqu'en pareille circonstance la persistance des hémorragies et, éventuellement, les résultats de l'hystérographie ont paru justifier l'hystérectomie totale, nous n'avons jamais eu la suprise de découvrir un épithélioma sur la pièce opératoire. Au contraire, dans les cas où un épithélioma évoluait dans une cavité corporéale déformée par la présence de nodules sous-muqueux, la collecte était abondante, malgré les difficultés du prélèvement. Ces résultats, qui prouvent la valeur de la méthode de Novak dans le dépistage des cancers corporéaux, tiennent, nous le verrons, à ce que l'aspiration s'exerce aisément sur la masse spécialement friable que constitue habituellement l'adéno-carcinome.

Ainsi, hormis le cas où l'évolution d'un follicule ovarien résis-

duel peut expliquer un saignement utérin le plus souvent sans lendemain, nous considérons que, bien souvent, les hémorragies survenant chez une fibromateuse cliniquement ménopausée, sont directement provoquées par des troubles se manifestant au niveau

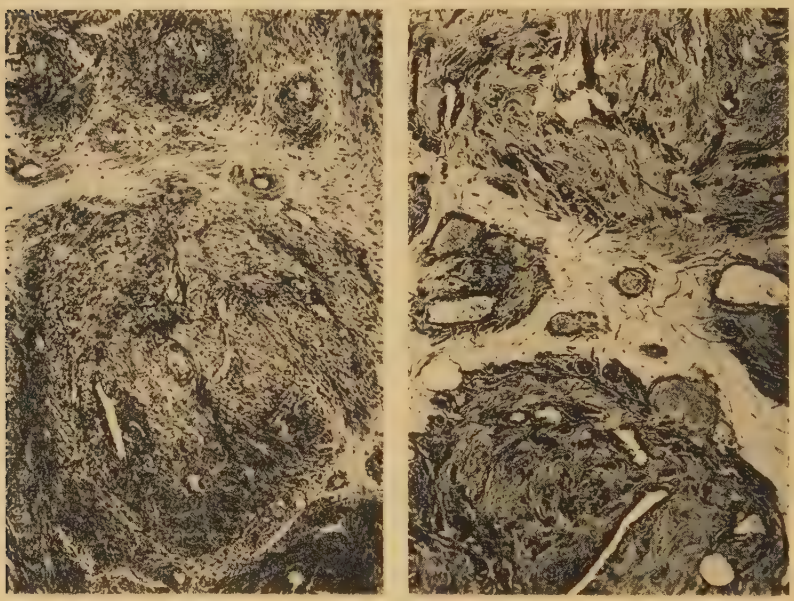

Fig. 16. — A gauche, fibromyome banal (remarquer toutefois l'architecture vasculaire très apparente du nodule myomateux occupant le centre de la figure).

A droite, fibromyome télangectasique (prépondérance des vaisseaux sur les autres composants tissulaires de la tumeur).

ou au contact de la tumeur utérine. D'autres statistiques concordent, du reste, avec ce point de vue : Zeit considère que parmi les hémorragies post-ménopausiques survenant chez des fibromateuses, le fibrome est lui-même à l'origine du trouble fonctionnel dans 38,5 % des cas. Remarquons également que, selon Zeit, lorsque l'hémorragie a pour origine une lésion associée au fibrome, cette lésion est plus souvent un polype qu'un épithélioma. Enfin, étudiant systématiquement les pièces d'hystérectomie, cet auteur constate en outre que, lorsque des hémorragies viennent compliquer l'évolution d'un fibrome, la tumeur utérine est d'autant plus fréquemment à l'origine du trouble qu'elle est elle-même plus volumineuse.

Le *mecanisme des metrorragies* survenant chez les fibromateuses après la ménopause n'est probablement pas univoque.

Faisons d'abord observer que le fibrome utérin est autant une tumeur vasculaire qu'une tumeur musculaire (fig. 16). Comme dans toute tumeur bénigne, l'architecture du parenchyme tumoral est orientée par rapport à un dispositif vasculaire. Ce dispositif peut même devenir prépondérant dans certaines formes, à vrai dire peu fréquentes, qui constituent le fibrome télangiectasique (fig. 16). Ducuing et Bimes ont également démontré le rôle primordial joué par des phénomènes de prolifération vasculaire dans l'histogénèse des lésions fibromateuses, obtenues expérimentalement chez l'animal par l'administration prolongée de principes oestrogènes.

Dans le déterminisme des hémorragies, la riche vascularisation du fibrome utérin ne représente cependant qu'un facteur de prédisposition, au même titre, du reste, que la localisation de la tumeur par rapport à la paroi utérine : les fibromes qui saignent sont en général des fibromes sous-muqueux sessiles ou pédiculés (polypes fibreux). Remarquons d'ailleurs, avec Brock et Cantor, qu'un myome, intramural pendant la période d'activité génitale, peut devenir sous-muqueux après la ménopause.

Il reste à découvrir les causes véritablement déterminantes de l'hémorragie utérine. Le problème n'est pas simple. Tout d'abord, il semble bien que des troubles purement mécaniques puissent être à l'origine du saignement utérin. En effet, bien que cette éventualité paraisse rare, il est actuellement reconnu que la ménopause n'arrête pas toujours définitivement l'évolution d'un fibromyome. Or, après la ménopause, le myomètre est devenu scléreux. On conçoit sans peine les perturbations que peut dès lors engendrer l'éventuelle croissance d'une tumeur enchâssée dans cette paroi, qui a perdu sa souplesse (fig. 17), surtout lorsque cette croissance est plus ou moins contrariée par la croissance simultanée de nodules contigus : les tiraillements, les compressions vasculaires, ou même les déchirures qui en résultent, conditionneront une stase importante, parfois aussi des hémorragies. Lorsque ces processus se déroulent à proximité immédiate de la muqueuse, le sang pourra faire irruption dans la cavité corporéale. La figure 17 est, à ce point de vue, très démonstrative : le sang a fusé dans le chorion de la muqueuse

amincie qui recouvre un volumineux nodule myomateux; un petit hématome s'est même constitué en surface, décollant l'épithélium superficiel. Lorsque ces accidents surviennent en plein paroi utérine, une infiltration œdémateuse, puis une nécrose aseptique,

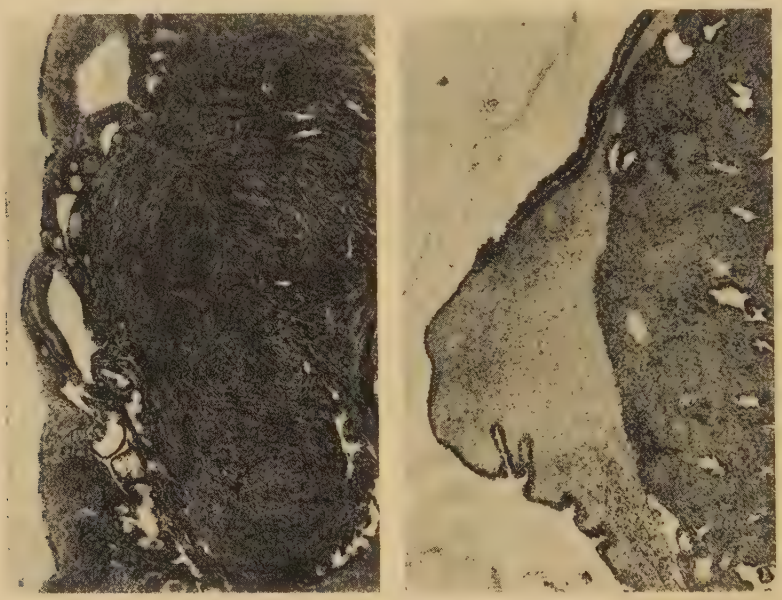

Fig. 17. — A gauche, lacunes vasculaires distendues au niveau de la mince muqueuse qui revêt un fibromyome (trois nodules myomateux élémentaires sont perçus sur la figure).

A droite, suffusion sanguine décollant l'épithélium superficiel de l'endomètre hypoplasié qui revêt un fibromyome.

succèdent à la stase : la fasciculation musculaire s'estompe et, dans l'infiltrat œdémateux, on n'observe plus que quelques macrophages chargés de produits gras résultant de la dégénérescence tissulaire (fig. 18). Ce stade peut être lui-même transitoire : la zone ramollie et sphacélée fait l'objet d'une collagénéisation diffuse qui la transforme en un volumineux bloc fibrohyalin très homogène, pouvant ultérieurement s'imprégner de sels calcaires.

Toutefois, le fait qu'après la ménopause, la croissance d'un fibrome est tout de même une éventualité assez exceptionnelle, donne à penser que, bien souvent, ce n'est pas un facteur mécanique qui est à l'origine des accidents vasculaires. Ducuing a

justement montre que ces accidents sont conditionnés fréquemment par des lésions vasculaires de nature inflammatoire. La métrite cervicale, habituelle chez ces malades, est probablement le point de départ de l'infection utérine. Le rôle de ce facteur

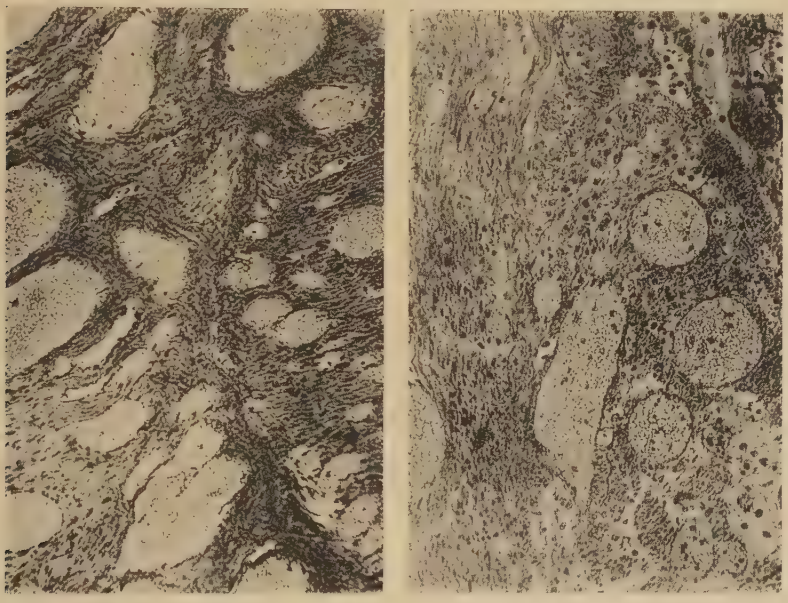

Fig. 18. — A gauche, grosse congestion passive dans la masse d'un volumineux fibromyome.

A droite, « dégénérescence » œdémateuse d'un fibromyome (histolyse des fibres lisses et apparition de macrophages dans l'infiltrat œdémateux).

infectieux deviendra évident lorsqu'une nécrose septique se manifestera au niveau des territoires ramollis. A ce moment, à l'hémorragie franche succèdent « des pertes roussâtres, malodorantes, renfermant des débris sphacélés. Ces pertes témoignent de l'existence de phénomènes gangréneux surajoutés, qui entraînent aussi un peu de température, un mauvais état général et des douleurs réveillées par la palpation de l'utérus » (Albenque).

CHAPITRE V

LÉSIONS INFLAMMATOIRES

Alors que l'inflammation plus ou moins discrète de la muqueuse corporéale paraît relativement fréquente chez la jeune femme (Guilhem, Bimes et Pontonnier), l'endométrite corporéale de la femme ménopausée est, par contre, une affection rare. Il est important, en effet, de bien préciser que le terme de « métrite sénile » s'applique en réalité à l'inflammation chronique de la muqueuse cervicale, éventualité qui, elle, est loin d'être rare, mais ne doit pas ici retenir notre attention.

Nous rapportons seulement 3 observations de métrorragies, apparues après la ménopause, qui avaient pour origine une inflammation de la muqueuse corporéale. Pourtant, l'étude de ces observations nous a conduit à distinguer trois éventualités qui diffèrent à la fois par leur allure clinique et par la nature des lésions histologiques :

— l'endométrite simple (1 cas) ;
— l'endométrite compliquée de pyométrie (1 cas) ;
— l'endométrite tuberculeuse (1 cas).

1. Endométrite simple (1 cas).

Cliniquement, « elle se manifeste à peu près exclusivement par une leucorrhée jaunâtre ou grisâtre, d'abondance variable, qui exhale une odeur assez prononcée, souvent fétide; ces sécrétions sont souvent teintées de sang; elles se compliquent même de petites hémorragies peu importantes à la vérité, mais toujours impressionnantes pour la malade, comme pour le médecin. Elles consistent en un suintement prolongé presqu'insignifiant, qui se complique parfois d'une perte de sang plus accentuée et même violente » (J.-L. Faure et Siredey).

Nous n'avons rien à ajouter à cette symptomatologie fonctionnelle, que nous avons rencontrée chez 2 malades. L'examen

physique était négatif. La seringue de Novak recueillit seulement un pus à polynucléaires, avec du sang et quelques minuscules débris de muqueuse atrophique. Dans un cas toutefois, ces débris étaient relativement volumineux (fig. 23) ; on y distinguait quelques glandes espacées, revêtues par un épithélium quiescent et souvent ulcéré, mais le chorion avait pris une texture franchement granulomateuse, avec infiltrat lympho-plasmocytaire massif et polynucléose en surface.

Faulkner et Douglas signalent que, dans ces endométrites, ils ont parfois observé une métaplasie malpighienne des glandes corporéales, cette métaplasie pouvant même se manifester au niveau de la muqueuse qui revêt le fond de la cavité corporéale.

Enfin, on admet généralement que l'inflammation corporéale résulte, en pareil cas, d'une propagation à l'endomètre d'une affection cervicale.

2. Endométrite avec pyométrie (1 cas).

Cette affection qui, en réalité, représente une complication de l'endométrite simple, fut, pendant un temps, relativement fréquente: c'était vers 1920, époque où étaient effectués les premiers essais de la curiethérapie dans le traitement des cancers du col. Les méthodes d'application étaient encore imparfaites, et il en résultait parfois une sténose plus ou moins serrée du canal cervical. De plus, comme le cancer cervical est toujours infecté, la cavité corporéale pouvait se trouver ensemencée. Parmi les 485 cancers du col qui avaient été traités par le radium au C.A. C.T,. Guilhem et Gouzy relèvent, en 1932, 3 cas de pyométrie.

A l'heure actuelle, la pyométrie est une affection fort rare : un cas pour 10.000 admissions à la clinique Mayo, un seul cas également dans notre statistique. Dans les antécédents de ces malades, on retrouve en général la notion d'une intervention sur le col utérin (dilatation, cautérisation, biopsie). Pourtant Meigs - Graham et Failla invoquent une autre pathogénie : ils estiment qu'à un âge avancé, le tonus et la contractilité de l'utérus diminuent au point que la cavité corporéale n'est plus capable d'expulser son contenu. Que survienne alors une endométrite, qu'un polype se sphacèle, une poche purulente va se constituer. Faisons enfin observer qu'une pyométrie peut être symptomatique d'un cancer utérin ayant provoqué une obstruction cervicale.

Les malades présentant une pyométrie « ouverte » se plaignent des mêmes troubles que dans l'endométrie banale : mêmes pertes fétides, grisâtres, irritantes, entrecoupées d'hémorragies. Il n'existe en général pas de fièvre. A l'examen, le corps utérin est augmenté de volume, ramolli : c'est en somme l'aspect du cancer corporéal tel qu'on le décrit classiquement à sa période d'état. La paroi utérine est amincie, et les fragments retirés par aspiration sont constitués soit par du pus, soit par un tissu de granulation massivement infiltré. L'inflammation s'étend parfois au myomètre, parfois même aux trompes de Fallope.

Notons enfin que, selon De Voe et Randall, la pyométrie serait, dans plus de 10 % des cas, d'origine tuberculeuse, la plupart des autres cas étant dus à des germes anaérobies, comme l'ont montré les travaux de Carter, Jones, Ross et Thomas.

3. Endométrite tuberculeuse (1 cas).

Elle est rarissime, et son existence a même été niée par divers auteurs. Nous en rapportons ici une observation. Faulkner vient également d'en observer un cas chez une femme de 64 ans.

Notre observation concerne une malade de 56 ans, ménopausée depuis six ans, et présentant depuis trois mois des hémorragies quotidiennes. A l'examen, l'utérus est augmenté de volume, mais régulier. La biopsie par aspiration ramène une collecte abondante, au point que le diagnostic d'épithélioma corporéal ne semble guère faire de doute.

Or, l'examen des coupes montre une image tout à fait inattendue (fig. 19) : les fragments recueillis sont constitués par un tissu de granulation, où sont dispersées quelques rares glandes corporéales, sinueuses, à lumière étroite, revêtues cependant par un épithélium relativement épais où l'on observe même quelques rares mitoses. Dans l'intervalle, le chorion cytogène est massivement infiltré par des cellules lymphoïdes avec, çà et là, des cellules épithélioïdes et quelques cellules géantes. Dans quelques fragments apparaissent d'authentiques follicules tuberculeux, avec même caséification centrale.

La malade subit une hystérectomie totale et l'examen histologique de la pièce opératoire devait montrer l'existence de lésions tuberculeuses dans toute l'étendue de la muqueuse corporéale,

avec également infiltration du myomètre. Les annexes étaient macroscopiquement saines.

La malade, dont l'état général fut d'ailleurs toujours excellent,

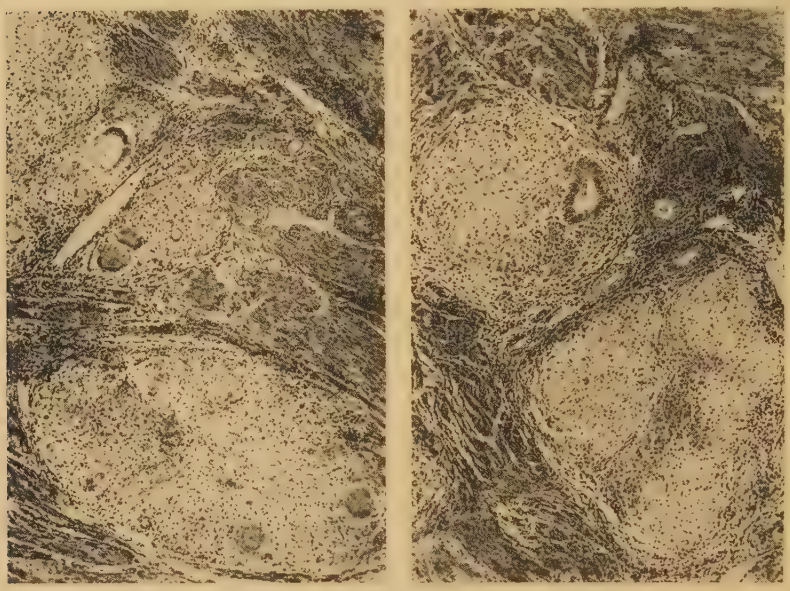

Fig. 19. — *Tuberculose du corps utérin chez une femme ménopausée.* — Remarquer, sur les deux figures, le caractère homogène des productions nodulaires spécifiques, leur richesse en cellules épithéloïdes et aussi la disposition nettement excentrique, « en couronne », des noyaux des cellules de Langhans.

était en parfaite santé deux ans après l'intervention. L'exploration radiologique de l'appareil pulmonaire a toujours été négative.

Ainsi, la tuberculose de l'endomètre peut être considérée, après la ménopause, comme une affection parfaitement bénigne, malgré le caractère apparemment très extensif des lésions utérines. Elle entre dans le cadre de ces tuberculoses chirurgicales du vieillard, bien connues des cliniciens pour qui, cependant, le résultat de l'examen histologique est toujours une heureuse surprise : l'atteinte tuberculeuse est strictement localisée à un organe déterminé (ganglion, thyroïde) et, malgré le caractère massif des lésions, l'acte opératoire limité à l'exérèse de l'organe atteint constitue une cure radicale.

Spécificité des images histologiques.

L'endométrite tuberculeuse est tellement rare après la ménopause, qu'avant de formuler ce diagnostic, il convient toujours de se demander si les lésions folliculaires découvertes sur les

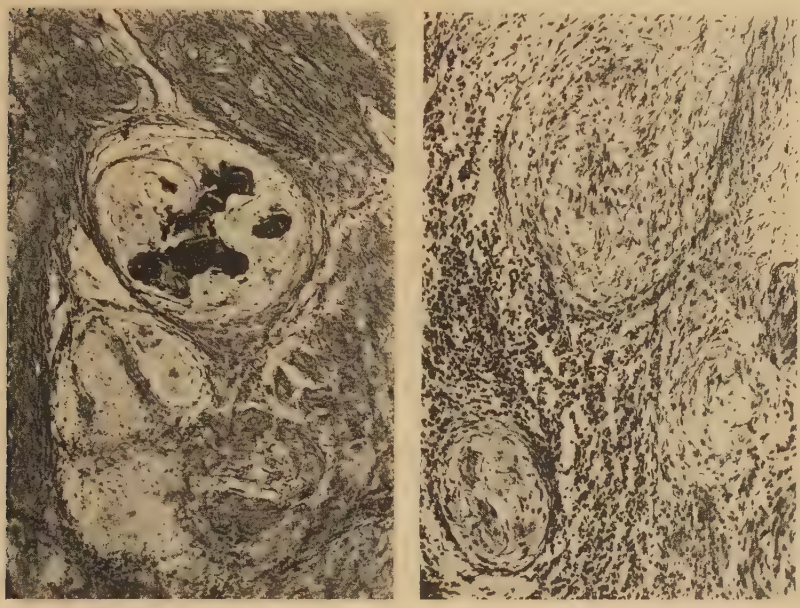

Fig. 20. — A gauche, lésions engendrées par le lipiodol au niveau de la muqueuse tubaire après hystérographie (remarquer l'aspect « feuilleté » des micronodules, le nombre et le volume des plasmodes, avec leurs multiples noyaux centraux).

A droite, lésions de salpingite tuberculeuse (rareté des cellules de Langhans au niveau des micronodules; aspect homogène de ces lésions, avec nombreuses cellules épithélioïdes).

coupes sont bien des lésions spécifiques, ou s'il ne s'agit pas plutôt de réactions conjonctives provoquées, après une hystérographie, par la résorption de gouttelettes lipiodolées. Cette éventualité était exclue dans l'observation que nous venons de rapporter; mais, le fait que fréquemment la biopsie d'endomètre est pratiquée chez une malade ayant subi une hystérographie, nous conduit à nous demander si, en pareil cas, l'histologiste peut établir une distinction entre des lésions tuberculeuses et des réactions folliculaires suscitées par le lipiodol.

Cette question a été discutée dans la thèse de Monrozies, et

Bimes estime que la distinction peut être possible. Nous croyons utile de reproduire ici une intéressante observation où justement l'examen de la pièce d'hystérectomie permit de préciser les caractères histologiques des lésions imputables au lipiodol et de

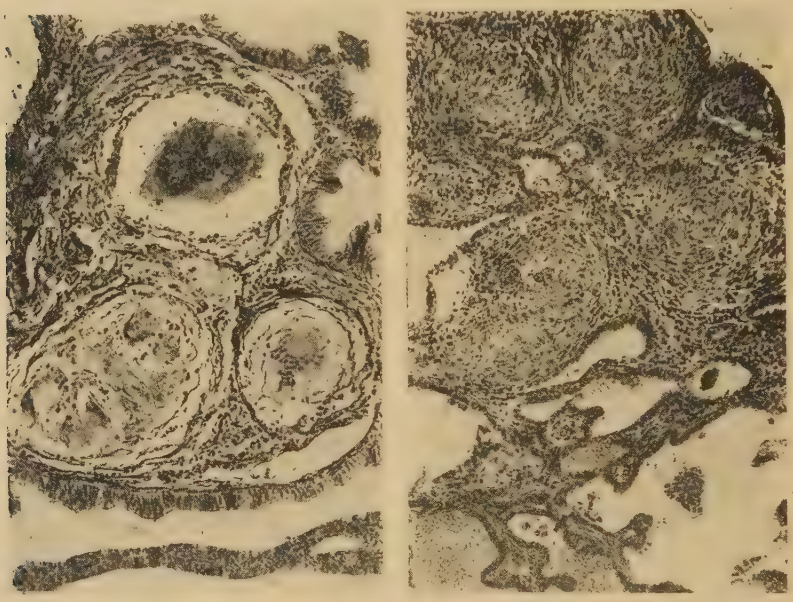

Fig. 21. — *Lésions engendrées par le lipiodol au niveau du corps utérin après hystérographie.* — A gauche, vue d'ensemble de la paroi corporéale : vastes infiltrats leucocytaires suscités par le produit huileux.

A droite, même préparation à un plus fort grossissement : apparition de volumineux plasmodes multinucléés dans l'infiltrat.

montrer en quoi elles diffèrent de lésions tuberculeuses. Notre argumentation sera, en outre, étayée par quelques documents iconographiques (fig. 20, 21, 22, 23).

Cette observation concernait une femme de 51 ans, présentant des métrorragies post-ménopausiques. Une exploration lipiodolée avait révélé une asymétrie du corps utérin, avec une corne utérine suspecte; la pièce opératoire, après hystérectomie subtotale montrait à ce niveau un fibromyome sous-muqueux. Il existait en outre un kyste folliculaire dans l'un des ovaires. Mais, ce qui est tout à fait remarquable, c'est qu'il existait au niveau de la muqueuse corporéale et également au niveau de la muqueuse tubaire, des lésions folliculaires d'allure spécifique. En réalité,

nous allons voir que ces lésions diffèrent par certains détails topographiques et structuraux des lésions caractérisant la tuberculose de l'endomètre. En surface, les images suspectes sont assez régulièrement réparties sur le pourtour de la cavité corpo-

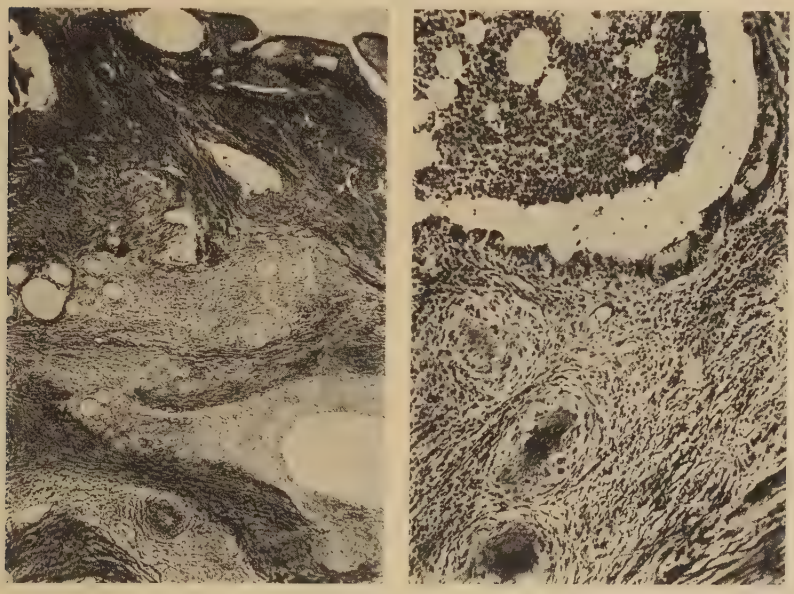

Fig. 22. — *Lésions engendrées par le lipiodol au niveau du corps utérin après hystérographie.* — A gauche : dispositifs folliculaires en voie de formation sur l'emplacement de trajets lymphatiques.

A droite: dispositifs folliculaires constitués dans l'épaisseur du myomètre (remarquer le nombre et le volume des plasmodes, le nombre très restreint de cellules typiquement épithélioïdes, enfin la calcification du produit huileux qui a suscité la réaction macrophagique.

réale. En profondeur, on les retrouve le long des travées vasculaires qui plongent dans le myomètre, mais le tissu musculaire n'est jamais détruit à leur contact et fait seulement l'objet d'une sclérose involutive.

La morphologie de ces lésions est également significative. En surface, la lésion a fréquemment l'aspect d'un nodule spécifique, mais, en profondeur, au contact des vaisseaux du myomètre, le nodule prend généralement l'aspect d'un ovoïde très allongé ou d'un cylindre étroit et tortueux, à extrémités arrondies. Cet aspect indique manifestement l'emplacement d'un vaisseau qui, très probablement, est un lymphatique.

En outre, la structure de ces nodules doit retenir notre attention : la partie centrale est occupée par une ou plusieurs cellules géantes et quelques rares cellules d'aspect épithélioïde. Les cellules géantes sont très volumineuses, renfermant un nombre

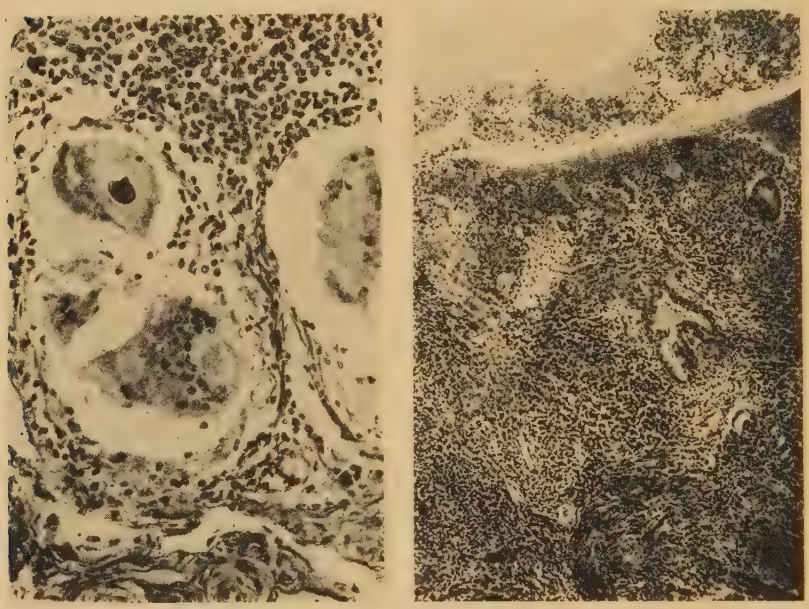

Fig. 23. — A gauche, lésions engendrées par le lipiodol au niveau de la muqueuse tubaire après hystérographie (mêmes caractères que dans la figure précédente, mais aussi présence d'une petite perle calcaire au centre d'un plasmode.

A droite, pyométrie : infiltrat diffus et massif du chorion cytogène par des cellules lympho-plasmocytaires, ulcération de l'épithélium superficiel et présence de pus à polynucléaires au contact de la surface ulcérée.

considérable de noyaux, et leur cytoplasme est fréquemment troué d'énormes cavités correspondant à des enclaves grasses. Autour de cette zone centrale, on observe un infiltrat lymphocytaire parfois massif, mais aussi une épaisse gaine collagène, feuilletée, circonscrivant le nodule. Cette gaine correspondant incontestablement à la paroi plus ou moins modifiée d'un vaisseau lymphatique dont la cavité a été comblée par le développement du granulome. Enfin, fréquemment, des concrétions calcaires apparaissent au centre du nodule, le dépôt calcique étant provoqué par la présence de produits gras.

Reconnaissons volontiers que l'identification de la lésion pourra être parfois malaisée. Il semble bien, pourtant, qu'une étude attentive des images soit susceptible de fournir un faisceau de présomptions qui prendront toute leur valeur lorsque la notion anamnésique d'une hystérographie récente oriente déjà le diagnostic.

CHAPITRE VI

MÉTROSES

Nous rangeons sous cette dénomination les cas où la biopsie de l'endomètre, effectuée chez une malade cliniquement ménopausée, révèle, contre toute attente, un état traduisant l'existence d'une stimulation hormonale folliculinique. Dans notre statistique, cette éventualité a été relevée dans 19 observations.

1. Aspects de l'endomètre.

Selon l'intensité de la stimulation hormonale, l'endomètre se présente sous quatre aspects différents, et nous avons distingué :

— l'aspect hypofolliculinique;
— l'aspect folliculinique;
— l'aspect hyperfolliculinique;
— l'aspect folliculino-lutéinique.

a) *L'endomètre hypofolliculinique.*

L'image de l'endomètre est ici assez voisine de celle qui caractérise l'atrophie ménopausique : la muqueuse est mince, les glandes petites et espacées, le chorion compact. Cependant, l'épithélium glandulaire est relativement épais et l'on y rencontre quelques mitoses, indice d'une discrète activité œstrogène.

b) *Endomètre folliculinique.*

L'image est celle de l'endomètre normal en phase folliculaire : la muqueuse corporéale présente une épaisseur notable et renferme des glandes sphacélées, revêtues par un épithélium cylindrique où les mitoses sont nombreuses. En outre, le chorion est abondant, celluleux, avec quelques mitoses dans les cellules fixes. Il existe en outre un certain degré d'œdème interstitiel.

c) *Endomètre hyperfolliculinique.*

L'image est généralement celle de l'hyperplasie glandulo-kystique : la muqueuse est très épaisse, les glandes volumineuses et souvent kystiques, revêtues par un épithélium épais, pseudo-stratifié, plus mince cependant au niveau des dilatations kystiques. Les mitoses sont nombreuses. La gomme iodée peut révéler des traces de glycogène vers le pôle basal des cellules épithéliales. Enfin, la réaction au muci-carmin est parfois faiblement positive, à l'intérieur des kystes. Le chorion est très abondant, très celluleux, souvent dissocié par un gros œdème interstitiel et de petites suffusions sanguines.

Signalons également que l'hyperfolliculinie n'agit pas seulement sur la muqueuse corporéale. Elle peut également déterminer, au niveau de l'endocervix, une hypersécrétion muqueuse ainsi qu'une métaplasie malpighienne de l'épithélium cylindrique superficiel. Cette métaplasie peut même s'étendre au revêtement épithélial des glandes endocervicales, sans présenter d'ailleurs un caractère suspect. Nous croyons utile de signaler ces modifications de la muqueuse endocervicale, car, dans un prélèvement biopsique, on en rencontre parfois d'importants fragments, voisinant avec l'endomètre hyperplasié.

L'hyperplasie de l'endomètre est assez souvent à l'origine d'hémorragies post-ménopausiques puisque, sur les 245 cas de Wagner, cette éventualité en constitue les 9,6 %.

d) *Endomètre folliculino-lutéinique.*

Cette image est fort rarement observée chez des malades qui, depuis plus de deux ans, n'ont pas vu leurs règles. Elle implique, en effet, une maturation complète d'un follicule ovarien résiduel, avec ovulation et développement d'un corps jaune actif. L'aspect de la muqueuse corporéale est, en pareil cas, bien connu : glandes godronnées, plissées, revêtues par un épithélium sans activité cinétique, élaborant une quantité importante de glycogène.

2. Étiologie.

La stimulation hormonale a, le plus souvent, une origine ovarienne, qu'il s'agisse d'une reprise transitoire de la fonction ovarienne, ou bien d'une tumeur ovarienne à activité endocrine.

Plus rarement, un traitement à base de folliculine ou d'œstrogènes de synthèse sera à l'origine du trouble fonctionnel.

Enfin, dans certains cas encore mal connus et certainement exceptionnels, l'origine de la stimulation hormonale est imprécise et paraît émaner d'une glande endocrine qui n'est pas l'ovaire. Nous utiliserons le terme de « dysendocrinie » pour grouper ces faits.

a) **Reprise transitoire de la fonction ovarienne (14 cas).**

Parmi les 19 malades de notre statistique, dont l'endomètre était de type folliculinique ou folliculinique hypoplasié, 14 n'avaient suivi aucun traitement hormonal récent et ne présentaient pas de tumeur ovarienne. Comme, de plus, leur hémorragie avait été sans lendemain, le diagnostic de follicule résiduel en évolution avait été cliniquement porté.

Nous verrons, du reste, que c'est la confrontation des faits cliniques et des examens histologiques qui a permis d'établir le bien-fondé de cette hypothèse.

Certes, il est bien connu que l'arrêt des règles ne correspond pas à l'arrêt brutal de la fonction ovarienne; dans les mois qui suivent, un follicule résiduel peut se développer et sécréter de la folliculine, probablement sous l'action d'une excitation hypophysaire persistante : l'endomètre prolifère et une hémorragie se produit, véritable « retour des règles », lorsque la sécrétion hormonale s'interrompt... Ces faits sont relativement fréquents dans l'année qui suit la ménopause. On a longtemps douté qu'un processus analogue puisse intervenir de nombreuses années après la ménopause, comme il semble que ce fut le cas chez l'une de nos malades (hémorragie survenue 12 ans après la ménopause). Albenque, faisant en 1933, dans sa thèse, le point de la question, signale que les auteurs sont unanimes à reconnaître un « caractère exceptionnel à ces regains de jeunesse ». Ducuing « ne croit pas au réveil spontané de la fonction ovarienne » et partage en cela l'opinion de Cotte. Novak et Yui, en 1936, font également état de l'exceptionnelle rareté de ces faits; Béclère (1936) considère qu' « après la ménopause il n'y a pas d'hémorragie fonctionnelle vraie, et que toutes les hémorragies apparaissant après la ménopause sont dues à des lésions objectives de l'utérus et de l'ovaire ».

Sans doute est-ce la pratique plus grande des examens histologiques des ovaires, sur les pièces d'hystérectomie, qui a conduit à apporter un correctif à une conception aussi absolue. Actuellement, l'éventualité d'une reprise transitoire de l'activité ovarienne est bien admise. « L'hémorragie post-ménopausique peut être pseudo-menstruelle » (Snaith et Williamson) ; c'est également, entre beaucoup d'autres auteurs, l'opinion de Douay, de Bayley et Greene.

Mais nous ne voulons pour preuve de cette reprise de la fonction ovarienne, que les cas où une hystérectomie de principe pour métrorragies post-ménopausiques étant pratiquée, on adresse la pièce opératoire à l'histologiste : l'examen d'un ovaire en apparence atrophique, permet de découvrir la présence d'un ou même de plusieurs follicules kystiques. Dans quelques cas enfin, une lutéinisation du follicule aberrant a été signalée.

Peut-être ces phénomènes sont-ils moins rares que leurs manifestations cliniques ne permettraient de le supposer. Woll, Hertig, Smith et Jonhson signalent la fréquence avec laquelle ils ont trouvé des signes d'activité ovarienne chez des femmes en apparence normales. Mais intervient là un autre facteur. Comme l'a montré Moricard, la réceptivité utérine aux hormones sexuelles diminue si cette réceptivité n'est pas entretenue par une certaine quantité de folliculine. Chez une femme dont la castration est ancienne, la dose de folliculine nécessaire pour produire une hémorragie de type menstruel est bien supérieure à celle nécessaire chez une femme où l'intervention a été récemment pratiquée. Nous avons pu nous-même constater, par l'étude des frottis vaginaux chez la femme ménopausée, que le taux des œstrogènes circulant dans l'organisme était certainement très variable d'une femme à l'autre. Il est permis de supposer que c'est particulièrement chez les malades qui conservent une petite activité folliculinique que le développement d'un follicule a le plus de chance de déclencher une hémorragie.

B. **Tumeurs ovariennes (1 cas).**

1. *Tumeurs féminisantes de l'ovaire.*

Les tumeurs ovariennes à sécrétion folliculinique, tumeurs de la granulosa ou de la thèque qui, jusqu'à nouvel ordre, doivent

figurer dans un même groupe, seraient, pour certains auteurs, dans une large mesure responsables des hyperplasies post-ménopausiques. Kottmeir, dans un important travail consacré notamment à l'étude de l'hyperplasie chez la femme ménopausée, considère que 87,7 % des cas relèvent de cette étiologie. Par ailleurs, l'hyperplasie se rencontrerait dans 50 % des tumeurs féminisantes des ovaires pour Falls, Ragins et Goldenberg; cette fréquence, selon Varangot, serait plus grande encore dans les seules tumeurs de la granulosa, où elle atteindrait 95 %.

Varangot a décrit les métrorragies dans ces tumeurs ovariennes comme « capricieuses, sans rythme fixe, parfois même profuses et inquiétantes par leur abondance. Dans les cas les plus caractéristiques, sinon les plus fréquents, elles prennent une allure cyclique », rappelant les règles d'une façon frappante, comme si la sécrétion folliculinique avait enclenché le fonctionnement hypophysaire qui, à son tour, retentirait sur l'ovaire. Il est curieux de constater que, dans certains cas, ces pseudo-menstruations s'accompagnent de tous les petits troubles qui constituent le molimen catamenial (Varangot — Rouchy et Bijoux). Parfois même, on note une augmentation de volume des seins, d'apparition rapide. Ces tumeurs risquent souvent d'échapper à l'examen et peuvent être une surprise d'intervention, car elles sont en général petites; le toucher vaginal peut être, par ailleurs, rendu difficile par une paroi abdominale épaisse ou une importante atrésie vaginale.

Il semble qu'une discrimination quant à leur activité œstrogène soit à faire entre tumeurs de la granulosa et de la thèque. Malgré les affirmations de Knight, en 1948, on peut considérer que les tumeurs de la thèque ont une sécrétion folliculinique plus intense que celles de la granulosa, et ceci à la lumière d'arguments expérimentaux, cliniques et histo-chimiques.

— arguments expérimentaux : dans les expériences, rapportées par Varangot, d'implantations de tumeurs de la granulosa ou d'injections d'extraits à des souris impubères ou castrées, l'œstrus n'avait été obtenu que d'une façon très inconstante chez ces animaux. De même, Asheim, en 1947, n'avait pu provoquer d'œstrus par implantation de cellules de la granulosa d'un ovaire normal.

— arguments cliniques : si l'on admet qu'une activité follicu-

linique continue et importante puisse dans une certaine mesure être à l'origine de l'apparition d'un épithélioma de l'endomètre, l'étude de INGRAM et NOVAK est très significative. Ces auteurs relèvent, parmi les cas recueillis dans la littérature, que la tumeur associée à l'épithélioma est 28 fois une tumeur de la thèque et 22 fois une tumeur de la granulosa, alors que parmi 500 tumeurs ovariennes prises au hasard, il existait 67 tumeurs de la granulosa et 6 tumeurs de la thèque.

— arguments histo-chimiques : tout récemment, des techniques infiniment plus précises sont venues apporter quelques éclaircissements sur cette question : MAC KAY, ROBINSON et HERTIG ont mis au point une technique d'histochimie permettant la localisation cytologique des stéroïdes à activité œstrogène; ces corps ont pu être mis en évidence au niveau de la thèque interne des follicules en voie de développement, de la granulosa lutéinique et de la thèque du corps jaune, mais dans aucun cas dans les cellules de la granulosa du follicule de DE GRAFF.

Ces résultats concordent parfaitement avec l'opinion soutenue depuis longtemps, en France, par DUBREUIL, qui considère que la folliculine est élaborée par la thèque interne du follicule de DE GRAFF, qui possède tous les attributs morphologiques d'un organe glandulaire, et pour laquelle il a d'ailleurs proposé la dénomination de glandes thécales.

Ces résultats qui, par contre, paraissent en opposition avec certains faits cliniques (fonction endocrine des tumeurs de la granulosa), trouvent leur explication dans une constatation faite par de nombreux auteurs, et notamment par VARANGOT (1936) : il existe bien souvent dans les tumeurs de la granulosa une réaction thécale du stroma; les fibroblastes prennent l'aspect épithélioïde des cellules de la thèque dans le follicule en voie de maturation : c'est à ce niveau que les stéroïdes ont été décelés. A l'appui de ces faits expérimentaux, MAC KAY et ses collaborateurs rapportent le cas d'une tumeur de la granulosa « pure », sans réaction thécale, où le curettage explorateur de la cavité utérine n'avait ramené que quelques débris d'une muqueuse atrophique.

Au surplus, vu l'association habituelle des deux types de cellules dans les tumeurs de la granulosa et de la thèque, la distinction devient assez superflue : DUBRANSZKY propose alors, pour dési-

gner ces tumeurs, le terme plus general d' « œstroblastome », et Novak celui de « tumeur féminisante mésenchymateuse de l'ovaire », qui rappelle à la fois la similitude de leurs manifestations cliniques et leur commune origine.

2. *Tumeurs non endocriniennes.*

Parmi les néoplasmes ovariens, les tumeurs endocriniennes ne possèdent pas seules le pouvoir de déterminer des métrorragies ayant leur point de départ dans la cavité utérine. Ce type de métrorragie est connu depuis longtemps. Déjà, en 1924, Moulonguet en retrouvait dans la littérature 52 observations. Depuis cette date, de nombreux cas nouveaux ont été publiés, qu'il serait trop long d'énumérer; citons, parmi les plus récents, ceux de Moulonguet — Allan et Hertig — Delannoy, Gautier et Devambez — Caraven.

La nature histologique des tumeurs en cause est des plus variables : fibromes, sarcomes, fibrosarcomes, fibromes à cellules rondes. Il est fort possible que parmi ces tumeurs figurent quelques néoplasies hyperfolliculinisantes méconnues (fibro-adénomes thécaux). Mais, souvent aussi, il s'agit apparemment de néoplasmes ne possédant pas d'éléments cellulaires suggérant la possibilité d'une activité endocrine (kystes dermoïdes, tératomes, tumeurs wolffiennes, tumeurs végétantes malignes...).

Quelle est la pathogénie de ces hémorragies ? C'est un point d'autant plus difficile à préciser que dans beaucoup d'observations recueillies dans la littérature, les renseignements concernant l'état de l'utérus manquent et notamment ceux concernant la muqueuse utérine, ce qui laisse planer quelque doute sur la véritable pathogénie de ces hémorragies.

Dans un certain nombre d'observations, l'endomètre était atrophique. Le plus souvent, l'hémorragie résultait alors d'une lésion associée (fibrome, polype ou cancer de l'utérus). Nombreux sont les auteurs (Taylor et Millen — Bayley et Greene — Falls, Ragins et Goldenberg) qui considèrent que ces cas constituent la règle.

Parfois, il n'existait cependant aucune lésion utérine, et Varangot estime que la masse tumorale retentit peut-être sur la circulation pelvienne, et détermine une congestion utérine pouvant expliquer l'hémorragie.

Mais il arrive aussi que l'examen de la muqueuse utérine montre l'existence d'une hyperplasie, alors que la tumeur ovarienne n'est certainement pas une tumeur possédant une activité endocrine.

On peut alors se demander s'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. Novak et Richardson penchent vers cette hypothèse et considèrent qu'en dehors des tumeurs à activité endocrine, les tumeurs de l'ovaire n'ont aucune répercussion sur l'endomètre. Une autre possiblité mérite également d'être discutée : lorsque l'on a trouvé une tumeur ovarienne banale, on n'a pas toujours examiné attentivement l'autre ovaire, qui peut être le siège d'une tumeur de la granulosa microscopique (Varangot) ou, plus simplement, d'un follicule en évolution (Bayley et Grenne), passé inaperçu.

Enfin, il est des cas assez inexplicables où la tumeur semble avoir été la cause de l'hyperplasie et des métrorragies, car son ablation les fait disparaître; nous avons pu suivre ainsi deux malades chez qui les frottis vaginaux de type nettement hyperfolliculinique devenaient de type atrophique après l'intervention. On se trouve alors réduit aux hypothèses :

— trouble métabolique au niveau de l'ovaire, causé par le développement de la tumeur (Meyer) ?

— réactivation utérine d'origine nerveuse (Moulonguet) ?

— stimulation de cellules encore sensibles au niveau de l'ovaire, soit directement par la tumeur, soit indirectement par l'intermédiaire de l'hypophyse (Niosi, Cuismano) ?

Aucun fait précis ne vient étayer ces hypothèses, qui tendent à expliquer des faits par ailleurs fort rares. Faisant état des récents travaux expérimentaux de Champy — Coujard — Bimes et Planel, il nous semble également logique d'admettre que, par compression des ganglions hypogastriques ou intra-muraux qui assurent l'innervation végétative de l'utérus, une tumeur puisse modifier la réceptivité de l'endomètre, ou même susciter la libération, au niveau des terminaisons nerveuses, de médiateurs chimiques (acétylcholine, adrénaline, histamine), capables, au moins expérimentalement, de produire des actions superposables aux actions hormonales.

c) **Traitements hormonaux (4 cas).**

Les hémorragies utérines consécutives à un traitement par la folliculine ou les œstrogènes de synthèse deviennent actuellement de plus en plus fréquentes : combien de malades sont ainsi traitées, parfois inconsidérément, souvent même à fortes doses, pour les troubles les plus divers : vulvo-vaginites séniles, rhumatismes, troubles vasculaires de la ménopause. Et nous ne parlons pas de certaines « cures de rajeunissement » ! Les publications sur ce sujet sont fort nombreuses: citons au hasard de nos lectures les publications de Douay — Lartigaud — Kreis. Une de nos malades, ménopausée à l'âge de 40 ans, avait, 10 ans après, suivi un traitement de 25 milligrammes de benzoate d'œstradiol pendant six mois pour une atrophie vulvo-vaginale; l'arrêt de ce traitement déclenche une hémorragie « par privation »; la biopsie montre alors un endomètre folliculinique hypoplasié. Parfois, ces hémorragies, après implantation d'œstrogènes, prennent une allure cyclique (Pratt).

Ces faits se rapprochent trop de ceux obtenus expérimentalement, et mériteraient peu de retenir l'attention s'ils n'appelaient trois considérations d'ordre pratique :

— en premier lieu, c'est qu'il peut être dangereux chez une femme ménopausée de pratiquer une implantation de pellets de substances œstrogènes; leur résorption continue et importante, qui se fait souvent d'une façon irrégulière, peut être à l'origine d'hémorragies sérieuses, voire graves, nécessitant parfois l'hystérectomie. Magendie, Rouyère et Henin ont rapporté chez une de leurs malades l'apparition d'une hématométrie après implantation d'œstradiol.

— ensuite, ces hémorragies peuvent camoufler une lésion organique évoluant au niveau de l'utérus, et comme telles, doivent faire l'objet d'une exploration systématique de la cavité utérine; c'est ainsi que cet examen nous permit chez une de nos malades de découvrir un épithélioma.

— par ailleurs, nous avons vu qu'un traitement assez intense et surtout longtemps prolongé, n'est peut-être pas complètement étranger au développement ultérieur de certains épithéliomas de l'endomètre, voire du col utérin.

d) **Dysendocrinies.**

Nous rangeons sous cette rubrique assez imprécise, quelques faits encore mal connus et qui sont certainement bien peu fréquents, puisqu'aucun ne nous semble devoir être classé comme tel dans notre statistique.

L'étude de l'excrétion urinaire des phénols-stéroïdes par des dosages hormonaux urinaires a permis à Jayle de constater « la fréquence de l'hyperfolliculinurie chez la femme ménopausée et castrée », qu'il attribue à une hyperplasie de la cortico-surrénale. A vrai dire, il s'agit plutôt, chez ces malades, d'un syndrome caractérisé par la présence dans les urines de quantités très faibles de 17 céto-stéroïdes et de glycéroconjugués butylosolubles, et de quantités élevées de phénols-stéroïdes (substances phénoliques constituées en faible partie par de la folliculine et en majeure partie par des pro-œstrogènes d'origine surrénalienne, « d'activité œstrogène faible, tout en étant néanmoins significative »); d'où le terme plus juste d' « hyperphénolstéroïdie ». Cependant, on peut se demander si le taux de folliculine circulant dans l'organisme, dans ces cas, est suffisant pour provoquer au niveau de l'endomètre une prolifération.

Par ailleurs, la glande hépatique semble susceptible de jouer un rôle dans la pathogénie de certaines hyperplasies : chez la femme normale, le foie a, entre autres fonctions, celle de détruire une partie des œstrogènes circulant dans l'organisme et de transformer l'autre partie en glycurono- et sulfo-conjugués. Il apparaît que dans les cas de lésions hépatiques graves, cette fonction étant insuffisante, le taux des œstrogènes se trouve notablement augmenté (Biskind et Biskind). Ainsi, Ferret (1950) a pu obtenir expérimentalement l'apparition de l'œstrus chez des souris castrées, soumises à un régime lésant la cellule hépatique. De même, Gyorgy et Goldblatt ont pu décrire des hyperplasies et des métrorragies chez les femmes ménopausées au cours des cirrhoses.

Enfin, différentes hypothèses ont été soulevées, ne s'étayant sur aucun fait nettement caractérisé, et faisant intervenir divers désordres endocriniens, où la thyroïde semble tenir une place prépondérante (Inguiella — Pratt).

CHAPITRE VII

DÉDUCTIONS PRATIQUES

Pendant longtemps, l'École française a suivi l'enseignement de J.-L. Faure, pour qui 90 % des hémorragies après la ménopause étaient d'origine cancéreuse. Toute métrorragie dans ces conditions justifiait l'hystérectomie systématique, et le sacrifice des 10 % d'utérus non cancéreux devenait acceptable, par crainte de laisser passer une tumeur maligne.

Les statistiques récentes, plus précises, ont montré que lorsque les femmes saignent après leur ménopause, la proportion des cancers n'atteint pas la moitié des cas. Nous avons vu que dans notre statistique personnelle, 35 % seulement des métrorragies témoignaient de l'existence d'une tumeur maligne. Dès lors, nous pensons que le diagnostic mérite d'être toujours précisé avant l'intervention, d'autant qu'il s'agit souvent de femmes âgées, fatiguées, chez qui l'hystérectomie comporte tout de même quelques risques. C'est l'insuffisance de nos moyens cliniques qui a poussé à rechercher par des méthodes d'exploration plus directes et, notamment, par la biopsie par aspiration de l'endomètre, à laquelle nous donnons la première place, le diagnostic exact, ou tout au moins la confirmation de ce qui ne peut être que présomption chez le clinicien.

C'est d'une façon assez artificielle et dans un but surtout didactique, que nous envisagerons successivement :

— l'étude du symptôme pour lequel consulte la malade : les métrorragies;
— les signes qui peuvent l'accompagner;
— les résultats de l'examen clinique;
— le diagnostic différentiel des métrorragies post-ménopausiques;
— les moyens d'exploration complémentaires dont nous discuterons la valeur.

Nous fixerons enfin la conduite, qu'à notre avis, il y a lieu de

tenir dans l'examen d'une femme présentant des métrorragies post-ménopausiques.

Nous ne ferons que souligner tout l'intérêt qui s'attache à un *interrogatoire* attentif de la malade et portant sur ses antécédents pathologiques généraux, son passé gynécologique et obstétrical. Les renseignements recueillis dans la lointaine anamnèse pourront acquérir une valeur primordiale lorsque seront rassemblés tous les éléments en vue d'un diagnostic précis. De même, on ne manquera jamais de faire préciser à la malade si, dans un passé plus ou moins rapproché, elle n'a pas été traitée par les rayons ou les hormones, ces traitements ayant parfois été prescrits à d'autres fins qu'en vue de traiter le trouble fonctionnel génital qui motive la présente consultation.

1. Les métrorragies.

L'interrogatoire permet tout d'abord de déterminer un point essentiel : l'hémorragie est-elle bien post-ménopausique ? Dans la grande majorité des cas, cette détermination est aisée. Elle peut être plus délicate lorsque la ménopause s'est installée sans bouffées de chaleur (Albeaux — Fernet et Belot) ; il faut alors réserver l'hypothèse d'une simple aménorrhée. Par ailleurs, l'arrêt des règles peut se faire d'une façon irrégulière, avec des alternances d'aménorrhées et de métrorragies. Nous rappelons que pour éviter toute confusion, nous avons considéré comme appartenant seules au groupe des métrorragies post-climatériques, les métrorragies survenues chez des femmes qui, cliniquement ménopausées, n'ont pas vu leurs règles depuis plus de deux ans.

Les traités classiques décrivent, généralement avec force détails, la couleur, l'abondance, l'odeur des pertes, la présence ou l'absence de caillots, en essayant d'y trouver des éléments orientant le diagnostic étiologique. En réalité, tous ces petits signes n'ont guère de valeur.

Par contre, *l'évolution des métrorragies dans le temps* donne des indications d'un tout autre intérêt : une hémorragie isolée, de courte durée, même abondante, ou des hémorragies répétées, mais séparées par des intervalles secs de plusieurs jours, n'ont pas, à nos yeux, le même caractère de gravité qu'un suintement continu, tenace, plus souvent révélateur d'un cancer. Mais, comme le fait remarquer Albenque, « il convient d'interroger avec soin les malades pour dépister ces hémorragies qui paraissent pour

elles négligeables, insignifiantes. Une malade non avertie se montre, en effet, beaucoup plus effrayée, intriguée par une perte momentanée que par un suintement minime... souillant seulement le linge d'une petite tache en cocarde dont le diamètre n'excède pas quelques centimètres et dont le centre seul apparaît rose ou rouillé ». Et l'on découvre quelquefois ainsi que ces métrorragies, qui apparaissaient au premier abord comme intermittentes, sont en réalité des pertes à peu près continues, entrecoupées d'hémorragies plus abondantes.

2. Les signes d'accompagnement.

a) Les pertes blanches peuvent accompagner les hémorragies : parfois purulentes, parfois hydrorrhéiques, elles peuvent s'associer à un suintement hémorragique et deviennent alors roussâtres, souvent malodorantes, déterminant de l'intertrigo et du prurit. Leur existence fait soupçonner le cancer; pourtant, elles peuvent s'observer dans bien d'autres circonstances.

b) Les douleurs n'ont, elles non plus, rien de caractéristique, bien que Lévy-Solal ait décrit une forme purement douloureuse du cancer du corps. Tantôt, on note une simple sensation de pesanteur abdominale ou lombaire, tantôt il s'agit de crises douloureuses à type de colique, suivies parfois d'hémorragies ou de débâcles leucorrhéiques. Mais pratiquement, « il semble bien que la douleur dans le cancer ne mérite qu'une place de second plan, du fait de sa discrétion ou de son inconstance » (Labry et Duroux).

c) L'altération de l'état général est rare dans les métrorragies post-ménopausiques. Peut-être cependant est-elle plus fréquente dans les métrites que dans le cancer non infecté. Mocquot insiste sur la fréquence d'un état subfébrile; dans le cancer du corps, dû non pas à des phénomènes infectieux, mais à la résorption de tissus nécrosés. Nous ne pensons pas que ce symptôme soit précoce.

3. L'examen gynécologique.

La simple inspection permet d'apprécier le degré d'atrophie vulvo-vaginale. En général, la vulve et le vagin sont atrophiés, recouverts d'une muqueuse mince, pâle, luisante et fragile.

Le toucher vaginal montre un col petit, atrophié.

Parfois on perçoit un polype cervical, sessile ou pédiculé, de consistance molle. Parfois aussi, l'orifice externe du col est entr' ouvert, un peu ramolli, laissant passer une tumeur polypeuse d'origine corporéale. Le corps utérin est en général petit, dur, quelquefois difficile à percevoir, caché derrière la symphyse. Classiquement, l'utérus dans le cancer du corps est « un peu gros et globuleux, de consistance un peu élastique » (LABRY et DUROUX), semblable à une « figue mûre », selon la classique expression de TIXIER. Ceci est loin d'être toujours vrai, tout au moins à la période de début, et GUILHEM considère même qu'un utérus augmenté de volume est bien plus souvent simplement fibromateux, que cancéreux. Il arrive aussi que l'on puisse mettre en évidence sur une face de l'utérus des nodules fibromateux nettement individualisés. Le toucher montre, en général, l'intégrité des annexes; toutefois, il peut exister des tumeurs ovariennes extrêmement petites, passant facilement inaperçues, d'autant que le toucher vaginal n'est pas toujours facile lorsque la paroi abdominale est épaisse, adipeuse, et aussi lorsque l'atrésie vaginale permet seulement de sentir, au bout du doigt, un col qui semble normal.

L'examen au spéculum vient préciser certaines notions acquises par le toucher. Il montre la pâleur de la muqueuse cervico-vaginale, le col petit, l'orifice cervical puntiforme. Rarement, la vulve, le col et le vagin ont un aspect très voisin de celui présenté par les organes génitaux d'une femme en période d'activité sexuelle; dans ces cas, une glaire abondante et filante peut même s'observer à l'orifice cervical. Ce signe, lorsqu'il existe, traduit à coup sûr une activité folliculinique importante; il est également réalisé par un traitement hormonal prolongé et intense. Parfois, le spéculum montre le polype que le toucher avait décelé, ou bien l'existence d'une exocervicite, avec de gros kystes de Naboth. Si ces lésions cervicales peuvent être à l'origine de l'hémorragie, il faut bien savoir que le polype cervical est bien souvent sypmtomatique d'une lésion corporéale, et que derrière lui peut exister une affection latente qui passerait inaperçue à un examen trop rapide. Aussi, lorsque nous découvrons à l'examen une lésion cervicale bénigne, susceptible d'engendrer des hémorragies, nous jugeons toujours nécessaire de poursuivre l'exploration par un examen endo-utérin.

4. Diagnostic différentiel.

Il est en général facile de reconnaître que l'hémorragie présentée par la malade est bien une métrorragie; quelquefois, cependant, le diagnostic s'établit moins aisément.

Premier cas : la malade perd lors de la consultation.

Rien de plus facile que de reconnaître alors l'existence d'une métrorragie. L'examen des urines, l'inspection soigneuse de la région ano-périnéo-vulvaire, de l'urètre en particulier, permettent de dépister toutes affections susceptibles d'entraîner une hémorragie extragénitale. Les urétrorragies, les hématuries se distinguent ainsi des métrorragies. Les hémorroïdes, le cancer ano-rectal sont aisément reconnaissables.

Le toucher et l'examen au spéculum permettent d'éliminer le cancer de la vulve et du vagin, la vaginite sénile avec son piqueté hémorragique, la vaginite traumatique.

Deuxième cas : l'écoulement a cessé lors de l'examen.

Seul l'interrogatoire oriente vers la possibilité d'une métrorragie. Il arrive parfois, qu'au moment de l'examen, le toucher entraîne une reprise du suintement et facilite le diagnostic. Parfois aussi tout examen est négatif, comme chez l'une de nos malades : il s'agissait d'une femme qui perdait du sang et se plaignait de douleurs pelviennes depuis un an, en même temps qu'elle présentait des urines claires, mais contenant du sang en caillots. Assez brusquement, la malade fait une hémorragie externe abondante, dont il est impossible de voir la provenance. A l'examen, l'urètre ne saigne pas; le cathétérisme vésical ramène une urine claire. Au toucher, le vagin est normal, l'utérus petit et vertical, les annexes ne sont pas perçues. Le toucher rectal ne décèle rien d'anormal. L'hystérométrie ne fait pas saigner. Cependant, la biopsie intra-utérine faite par mesure de prudence, ramène de nombreux débris correspondant à un épithélioma corporéal.

Lorsque, par l'interrogatoire et l'examen local, on est bien certain du diagnostic de métrorragies, l'examen général permet d'éliminer les causes d'ordre médical, les syndromes hémorragiques où l'hémorragie génitale n'est qu'un des signes entre beaucoup d'autres, l'hypertension artérielle, les états infectieux avec troubles de la crase sanguine.

5. Les examens spéciaux.

En présence d'une métrorragie post-ménopausique, la présomption en faveur d'un cancer du corps est, pour certains gynécologues, bien souvent assez forte pour les amener à pratiquer une hystérectomie d'emblée. Il reste néanmoins un certain nombre de cas pour lesquels les techniques spéciales d'exploration de l'utérus, que certains d'ailleurs veulent systématiques, s'avèrent nécessaires.

Quelques-unes d'entre elles ont peu d'intérêt et nous citerons brièvement :

— l'hystérométrie qui, en déterminant une hémorragie et en ne donnant pas le contact habituel, doit faire suspecter le néoplasme endo-utérin : c'est un procédé désuet et parfois dangereux.

— le toucher intra-utérin et l'hystéroscopie, méthodes bien peu utilisées.

En définitive, quatre procédés s'offrent au choix des gynécologues :

— l'hystérographie;

— l'étude des frottis cervico-vaginaux;

— le curettage-biopsique, après dilatation cervicale, sous anesthésie générale;

— la biopsie par aspiration à la seringue de Novak, méthode qui nous paraît comporter un maximum d'avantages.

Actuellement, en France, les deux procédés les plus couramment employés sont l'hystérographie et le curettage, chacun ayant ses partisans et ses détracteurs. Certains emploient toujours, ou presque toujours, l'hystérographie; d'autres recourent au curettage systématique; d'autres n'emploient l'hystérographie que dans les cas difficiles ou douteux. Citons deux opinions opposées qui situent bien les tendances présentes : « Je ne fais à peu près jamais d'hystérographie chez des femmes atteintes de métrorragies » (Cotte). « L'hystérographie est le procédé de choix : simple, rapide, inoffensif, il nous permet, en une demi-heure, de dire si la malade présente une image lacunaire anormale de la cavité, et donc très probablement un cancer du corps, ou si, au contraire, elle a une cavité utérine tout à fait normale qui permet d'affirmer qu'elle n'a pas de cancer du corps » (Béclère).

a) *L'hystérographie.*

On a adressé de très nombreux reproches à l'hystérographie, même lorsqu'elle est bien faite.

C'est, a-t-on dit, une méthode *dangereuse.*

Est-elle capable de déterminer un essaimage des cellules néoplasiques? Quelques cas ont été signalés, mais ils sont peu probants et peuvent tout aussi bien n'être le fait que d'une simple coïncidence. Est-elle capable de refouler des produits septiques, d'éveiller une poussée de pyosalpinx au niveau d'un hydrosalpinx latent? En réalité, comme le fit ressortir Béclère, et comme nous avons pu souvent le vérifier, l'ostium uterinum est en général obturé après la ménopause; de plus, les antibiotiques ont actuellement rendu négligeables ces dangers d'infection. Par ailleurs, l'hystérographie serait susceptible de déterminer une injection vasculaire, d'autant plus facilement que la muqueuse ménopausique est fragile et qu'il s'agit de femmes qui saignent. Quelques cas d'embolie huileuse mortelle ont été signalés, mais bien souvent aussi cet accident, qui n'est pas très rare, ne provoque aucun trouble fonctionnel important (Keller). Il convient, cependant, d'éviter de faire l'hystérographie en période de métrorragie et de se montrer prudent en surveillant, pendant l'injection intra-utérine, les réactions de la malade. Certains contrôlent pendant l'opération la pression du liquide injecté avec un manomètre. Nous préférons, pour notre compte, le contrôle continu sous écran, qui nous permet de fixer les images particulièrement intéressantes et d'arrêter l'injection dès que nous avons obtenu une réplétion suffisante de l'utérus. Peut-être aussi convient-il, pour plus de sécurité, d'utiliser de préférence des produits organosolubles, bien que l'interprétation des images soit plus difficile qu'après utilisation du lipiodol.

C'est une méthode *incertaine,* passible d'erreur, affirment en outre les détracteurs de la méthode. C'est bien là le reproche le plus important que l'on puisse lui adresser. Certaines erreurs sont grossières et peuvent être aisément évitées (erreurs de technique, bulles d'air, etc...), d'autres plus difficilement (présence de caillots). Mais surtout, l'hypstérographie ne permet généralement pas de déterminer avec certitude la nature d'une image anormale intracavitaire. Béclère reconnaissait lui-même, en 1936,

que le curettage apres la menopause prime sur l'hysterographie, car « seul l'examen histologique affirme la lésion cancéreuse ». Il est certain qu'entre un polype bénin et un adénome malin, l'hystérographie ne saurait conclure. Chez une de nos malades, l'hystérographie avait montré une image d'hyperplasie, alors que la biopsie par aspiration ramenait une muqueuse en état d'hyperplasie, mais au sein de laquelle un épithélioma proliférait. Cette observation ne figure pas dans notre statistique, car il s'agissait d'un cas de métrorragie préménopausique.

Il faut bien reconnaître que l'hystérographie est une méthode susceptible de fournir de très utiles indications.

Il est bien certain aussi que l'hystérographie peut mettre en évidence une lésion ayant échappé au curettage : polype siégeant au niveau d'une corne ou fibrome sous-muqueux, comme ce fut le cas dans les observations rapportées par Wexler, Birnberg et Kurzroth.

Pour certains auteurs, l'hystérographie permet de diriger une biopsie ultérieure en un point qui paraît suspect (Dalsace). Notons cependant que les avis sont partagés sur ce point et que cette technique a souvent été considérée comme infiniment moins sûre qu'un curettage méthodique et complet (Douay — Keller et Lartigaud — Clerc et Cottet).

b) *Les frottis vaginaux.*

Nous avons assez longuement insisté sur cette méthode consistant en la recherche, sur les frottis vaginaux, de cellules cancéreuses d'origine endométriale, pour n'y revenir maintenant que très brièvement. Rappelons seulement qu'elle ne présente, dans le cancer du corps, qu'un intérêt prophylactique médiocre, que c'est par ailleurs une méthode difficile et dont les résultats doivent être confirmés par la biopsie. Elle peut néanmoins rendre des services pour suivre une malade après traitement, ainsi que dans les très rares cas où la biopsie s'avère impossible, peut-être aussi dans le diagnostic des cancers de l'ovaire.

Enfin, l'étude de la cytologie vaginale nous semble intéressante pour suivre une malade chez laquelle la biopsie de l'endomètre a révélé une modification (endomètre folliculinique, hyperplasie) en rapport avec une perturbation endocrinienne.

Comme il est bien certain que le diagnostic d'une métrorragie

post-ménopausique est essentiellement d'ordre anatomo-pathologique, deux méthodes retiendront particulièrement notre attention : le curettage biopsique, après dilatation cervicale, sous anesthésie générale, et la biopsie de l'endomètre par aspiration à la seringue de Novak. Nous les étudierons parallèlement, car leur but est évidemment le même, le second procédé ne constituant qu'une amélioration technique du curettage.

a) *Curettage biopsique et biopsie par aspiration.*

A l'étranger, et particulièrement en Amérique du Nord, la pratique du curettage est extrêmement répandue, car elle constitue, au même titre que la biopsie cervicale, une obligation absolue devant tout cas suspect. Mundley, Diggs et Kardash pratiquent, en un temps et sous anesthésie, le curettage biopsique, l'examen de la muqueuse sur coupes congelées et le traitement en cas de réponse positive. En France, au contraire, le curettage biopsique a fait l'objet de critiques multiples, étant considéré comme « dangereux et inutile » (Ducuing cité par Albenque). Moulonguet, lors d'une récente séance de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris, précise que « chez la femme âgée et qui saigne, de quelques façons qu'il soit fait, le curettage constitue une manœuvre pleine de périls ». Il constitue donc, comme le souligne Ameline, « un acte chirurgical complet, difficile, réclamant absolument l'hospitalisation et l'anesthésie générale ».

La biopsie par aspiration dont nos Maîtres, Guilhem, Bimes et Pontonnier, ont, à plusieurs reprises (1948, 1949, 1950, thèse inspirée à de Vedelly en 1950), souligné l'énorme intérêt, n'a été à notre connaissance que très peu utilisée en France et seulement dans quelques cas isolés (Chosson, thèse de H. Zwirn). Nous marquons ici toute notre surprise, car, alors que les autres méthodes d'exploration ont fait l'objet de nombreuses critiques de la part des plus éminents spécialistes, la biopsie par aspiration échappe justement à toutes critiques. En Amérique, à la suite de Novak, qui prétendait enlever avec son instrument l'endomètre aussi complètement que s'il le faisait d'une façon chirurgicale, plusieurs gynécologues ont expérimenté et étudié cette méthode en comparaison avec le curettage-biopsique et examen des pièces opératoires. L'un des ces travaux, fait par Williams et Stewart et portant sur 200 malades, conclut à un accord dans 80 % des cas entre les résultats de la biopsie et ceux

du curetage; en realite, l'étude des cas de non-concordance montre qu'ils sont pour différentes raisons fort discutables. Palmer, Kneer et Eccleston ont effectué, sur 301 malades, une étude dans des conditions identiques. Il y a analogie entre les deux résultats dans 79 % des cas; mais parmi ceux où il y a divergence, 19 fois la biopsie par aspiration avait permis le diagnostic de cancer qui avait échappé au seul curettage. Ces résultats tendent à mettre en évidence la supériorité de la biopsie sur le curettage. C'est aux mêmes conclusions que nous aboutirons après avoir montré que la biopsie est une méthode sûre, inoffensive et d'application aisée.

1° C'est une méthode sûre.

A priori, on peut penser que le curettage biopsique est la méthode la plus sûre, puisqu'elle permet la collecte complète du contenu corporéal. Aussi, les partisans du curettage biopsique soulèvent-ils une objection, apparemment grave, à l'encontre de la biopsie par aspiration : le prélèvement à la seringue, assurent-ils, porte seulement sur la couche fonctionnelle et respecte la couche basale non déhiscente. En réalité, chez la femme ménopausée, il n'existe plus de couche fonctionnelle, et tous les petits fragments recueillis à la seringue appartiennent à la couche basale. De plus, même chez la femme en activité génitale, en dehors de la période menstruelle, il n'existe pas entre les deux couches une ligne de démarcation ayant la valeur d'un espace décollable, et, parmi les fragments recueillis, il en est presque toujours qui appartiennent à la couche basale.

Même explorant toute la cavité corporéale, il arrive que la curette puisse laisser, sans la toucher, une lésion néoplasique (cas de Courty, Delattre et Gaudefroy), soit dans une corne, soit dans le fond, en un point limité. D'autre part, des noyaux fibromateux déforment parfois jusqu'à l'obstruer la lumière de la cavité et l'axe de la cavité ne coïncide pas forcément avec celui de l'instrument. Nous avons vu que le repérage préalable de la lésion par l'hystérographie, qui serait théoriquement une bonne méthode, est en général considéré comme illusoire. Ne peut-on admettre aussi que le fragment néoplasique détaché puisse rester dans la cavité utérine et se soustraire ainsi à l'enquête histologique ?

A tous ces égards, la biopsie par aspiration nous semble pré-

senter un maximum d'avantages, *a condition qu'elle soit bien faite*, et c'est là un point sur lequel nous insistons beaucoup : il est absolument nécessaire d'explorer soigneusement les deux faces et les deux bords de la cavité corporéale.

Dans ces conditions, si l'aspiration à la seringue est évidemment moins radicale, il ne nous semble pas qu'il y ait lieu de voir là un gros risque d'erreur, même lorsque la tumeur est surtout infiltrante. Nous prétendons même que l'aspiration présente plus de garanties que la curette. En effet, les épithéliomas corporéaux ont une consistance relativement friable. Or, le vide brutalement obtenu par la seringue dans la cavité utérine, entraînera par prédilection l'aspiration des particules néoplasiques, alors que la curette n'offre pas cette sélectivité précieuse. C'est ainsi que cette méthode avait permis, chez une de nos malades, de mettre en évidence une tumeur manifestement à son extrême début, de dimensions microscopiques et faisant saillie sous un épithélium superficiel en partie ulcéré.

Enfin, chez quelques-unes de nos malades, la persistance des hémorragies, l'existence d'une anémie grave, et surtout la crainte de méconnaître un épithélioma corporéal, voire un sarcome, nous a incité parfois à pratiquer après une biopsie négative, une hystérectomie de sécurité. Or, et ceci est particulièrement significatif, dans aucun cas il n'a été trouvé d'épithélioma sur la pièce opératoire; par contre, l'existence d'une tumeur bénigne, polype ou fibrome sous-muqueux, venait fréquemment apporter la clef de l'énigme.

En définitive, comme le précisent nos Maîtres, « si la seringue de Novak a soigneusement exploré les deux faces et les deux bords de la cavité utérine, nous n'hésitons pas à avancer que la biopsie par aspiration est au moins aussi sûre que le curettage biopsique ».

2° C'est une méthode inoffensive.

On a beaucoup reproché au curettage les possibilités d'une perforation de la paroi utérine. Ce danger est bien entendu éliminé ici, où il ne s'agit que d'une simple aspiration qui « cueille » la lésion néoplasique.

3° C'est une méthode simple et d'application pratique.

Alors que le curettage constitue une intervention sanglante,

nécessitant l'hospitalisation de la malade, se faisant sous anesthésie générale et comportant des risques opératoires, la biopsie constitue la mesure de sécurité que le gynécologue n'hésitera pas à pratiquer dans son cabinet s'il a le moindre doute, alors qu'il reculerait provisoirement en pareille circonstance devant le curetage exploratrice. Remarquons que dans certains cas où l'astrésie cervicale interdit l'accès de la curette, la biopsie par aspiration est seule possible.

6. Conduite à tenir.

Ne pas laisser passer un cancer utérin, telle doit être la préoccupation essentielle du gynécologue en présence de toute femme ménopausée venant consulter pour des métrorragies. Et, dès lors, la « conduite à tenir » doit être celle qui nous a été enseignée par notre Maître, M. le Professeur Guilhem.

Chez toute malade présentant des métrorragies post-ménopausiques :

— même si la malade vient consulter pour un premier accident, une hémorragie isolée, et que l'examen montre un utérus petit en involution sénile manifeste et parfaitement mobile;

— même si, au contraire, tous les signes cliniques sont justement en faveur d'un cancer du corps;

— même si la malade a subi récemment un traitement hormonal;

— même si l'on trouve à l'examen une lésion cervicale bénigne, expliquant à peu près sûrement l'hémorragie, ou une tumeur ovarienne,

nous pratiquons systématiquement une biopsie de l'endomètre, car la biopsie doit constituer « un geste à peu près automatique chez toute femme ménopausée qui saigne ». C'est ainsi que, dans le premier cas, nous risquons de trouver un cancer à son extrême début; dans le second, la biopsie permet d'affirmer le diagnostic et, en précisant la nature histologique de la tumeur, elle apportera un élément de haute valeur dans la fixation du pronostic. Dans les deux derniers cas enfin, on a parfois la suprise de découvrir, contre toute attente, un cancer du corps, origine véritable des métrorragies.

D'ailleurs, le seul aspect des fragments recueillis suffit bien

souvent a etayer solidement le diagnostic : ci, d'un uterus fortement involué, la seringue ramène des débris abondants, avant même le résultat de l'examen histologique, le diagnostic de cancer corporéal devient une probabilité. Si, au contraire, on ne recueille que de minuscules débris, ceci constitue pour nous un fait pleinement rassurant, au point que nous jugeons parfois inutile le contrôle histologique de ces débris.

Parfois, la biopsie fait seule le diagnostic et permet de découvrir :

une endométrite, banale ou tuberculeuse;

un polype muqueux corporéal;

un endomètre en état folliculinique, qu'en l'absence de tumeur ovarienne, nous attribuons à une reprise transitoire du développement d'un follicule;

un endomètre hyperplasié : si la malade n'a pas subi récemment un traitement hormonal et en l'absence d'une tumeur ovarienne, nous surveillerons par des frottis vaginaux répétés les fluctuations de la sécrétion œstrogénique. Nous pourrons ainsi distinguer un follicule ovarien persistant, dont l'activité hormonale ira rapidement en décroissant, d'une tumeur de la granulosa, passant cliniquement inaperçue : les frottis vaginaux témoigneront alors d'une activité folliculinique persistante et importante.

Dans quelques cas aussi, la biopsie ne ramène que des débris d'une muqueuse atrophique et la cause de l'hémorragie ne peut être décelée par la biopsie; mais la présence d'une lésion cervicale ou de fibromes volumineux incitent à penser que l'hémorragie est due à cette étiologie.

Il peut arriver enfin que ni l'examen clinique, ni la biopsie ne permettent de déterminer l'origine de l'hémorragie. Nous pratiquons alors une hystérographie qui montre le plus souvent un fibromyome sous-muqueux ou un polype corporéal ayant échappé à la biopsie; mais il est des cas où l'hystérographie même montre une cavité utérine normale : peut-être l'hémorragie est-elle due, dans ces cas, à des troubles vasculaires au niveau d'une muqueuse atrophique.

D'un point de vue social, il nous semble que deux conclusions pratiques se dégagent de notre étude :

1° Le dépistage précoce du cancer corporéal peut être réalisé par une méthode au moins aussi sûre que le curettage biopsique : c'est la biopsie par aspiration à la seringue de Novak. Or, cette méthode, qui n'est pas plus traumatisante qu'une ponction veineuse, ne nécessite aucune hospitalisation;

2° Plus de 60 % de métrorragies survenant après la ménopause ne sont pas d'origine cancéreuse et sont, le plus souvent, curables sans qu'il soit besoin de recourir à l'hystérectomie.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous rapportons 127 cas de métrorragies post-ménopausiques d'origine corporéale et au terme de cette étude, nous voulons insister sur les trois points suivants :

— Au point de vue *étiologique :* 35 % seulement de ces hémorragies sont d'origine cancéreuse; par ailleurs, des causes très diverses sont capables de provoquer après la ménopause, une hémorragie corporéale. Dès lors, nous pensons que l'hystérectomie systématique, pendant longtemps considérée comme une mesure de prudence, est peu justifiée; le diagnostic mérite donc dans tous les cas d'être précisé avant une intervention qui, chez une femme âgée, n'est pas dénuée de quelques risques.

— Au point de vue *diagnostique :* Quelle que fut la présomption clinique, nous avons pratiqué chez toutes nos malades une biopsie de l'endomètre. L'examen histologique permet, en effet, un diagnostic de certitude, bien supérieur en cela à l'hystérographie et aux frottis vaginaux dont on connaît la valeur relative.

L'étude histologique des cancers corporéaux nous a en outre révélé le polymorphisme que revêtent ces néoplasies. Cette notion n'a pas seulement un intérêt théorique, elle est encore importante pour l'établissement d'un pronostic post-opératoire, sur des bases plus solides que celles fournies par les seules données cliniques.

Les examens des pièces opératoires nous ont montré la possibilité d'une métastase ovarienne, ce qui rend parfaitement indiquée l'hystérectomie totale avec ablation des annexes dans ces interventions pour cancers corporéaux.

— Au point de vue *technique,* nous croyons être autorisés à affirmer que la biopsie par aspiration pratiquée avec l'instrumentation de Novak est le procédé de choix : méthode aussi sûre que le curettage-biopsique, elle n'en comporte pas les inconvénients; fort peu traumatisante, elle ne fait courir aucun risque à la malade et ne nécessite aucune hospitalisation.

En raison d'une part de la diversité étiologique des métror-

ragies post-ménopausiques et de la nécessité d'un diagnostic précis, en raison d'autre part de la simplicité de la biopsie par aspiration, cette technique doit entrer dans la pratique courante et devenir le « geste automatique » chez toute femme qui saigne après la ménopause. Ainsi appliquée dès le premier symptôme suspect, elle peut en outre être considérée comme une véritable méthode de dépistage précoce du cancer corporéal.

Vu, *le Président de Thèse :*
J. Ducuing.

Vu, *le Doyen :*
Lefebvre.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 11 mars 1952.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. Dottin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abt (K.). — Beitrag zur Klinik, und Therapie der ovarialcarcinome. *Gynæcologia*, 1946, *122*, 75-109; 1946, *122*, 140-169.

2. Aimes (A.). — Adénome du fond de l'utérus chez une femme de 77 ans. *Gyn. Obst.*, 1946, *48*, 378.

3. Aimes (A.), Estor (H.). — Adénome malin de l'utérus. *Gyn. Obst.*, 1947, *48*, 377.

4. Albeaux-Fernet (H.) et Belot (L.). — Crypto-ménopause. *Sem. des Hôpitaux*, 1950, 4386.

5. Albenque (A.). — Contribution à l'étude du diagnostic des métrorragies post-ménopausiques. Déductions pratiques. *Thèse*, Toulouse, 1933.

6. Allan (M. S.), Hertig (A. T.). — Carcinoma of the ovary. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 4, 640-653.

7. Améline (A.). — A propos du diagnostic précoce des épithéliomas cylindriques du corps de l'utérus. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. de Langue Fr.*, 1951, *3*, 1, 81-84.

8. Ayre (J. E.). — Cervical cancer : a disordered growth response to inflammation in the presence of œstrogen excess and nutritional deficiency. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 3, 363-390.

9. Ayre (W. B.) et Ayre (J. E.). — Cancer; evolutionary reversion in cell metabolism. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 6, 870-981.

10. Ayre (J. E.). — Cytologie et histologie, deux méthodes complémentaires pour le diagnostic de cancer utérin. *Presse méd.*, 1950, *58*, 65, 1144-1146.

11. Bayley (M. A.), Greene (R. R.). — Ovarian tumors and uterine bleeding. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 5, 984-988.

12. Béclère (C.). — La perméabilité et les obturations tubaires. *Thèse*, Paris, 1929.

13. Béclère (C.). — Les hémorragies utérines avant et après la ménopause. Masson, édit., Paris, 1936.

14. Béclère (C.). — L'hystéro-salpingographie dans le diagnostic du cancer du corps de l'utérus. *Rapp. au XIV^e Congrès Fr. de Gyn.*, 1951, 66-94, Exp. Sc. Fr., édit.

15. Bimes (Ch.). — Recherches sur la fibromatose expérimentale. Vigot, édit., Paris, 1945.

16. Bimes (Ch.), Guilhem (P.), Pontonnier (A.). — La biopsie par aspiration dans le diagnostic des cancers du corps de l'utérus. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *2*, 1, 114-115.

17. Bimes (Ch.), Planel (H.). — Etudes histo-physiologiques sur l'action des intermédiaires chimiques au niveau de la sphère génitale. *Comm. Congrès de l'Assoc. Fr. des Anat.*, 1951, *65*, 181.

18. Bonnet (L.), Bulliard (H.). — La cancérisation des polypes. *Ann. d'Anat. Path.*, 1930, VII, 9, 1039.

19. Bougourd (J.-L.). — Des risques de cancérisation secondaire du corps utérin après irradiation pelvienne pour fibrome. *Thèse*, Paris, 1950.

20. Bourg (R.), Van der Eecken. — Polypes bourgeonnants de la ménopause. *Bruxelles méd.*, 1949, *13*, 661-672.

21. Bourg (R.), Van Meensel (F.), Pundel (P.). — Existe-t-il un précancer du corps utérin ? *Bruxelles méd.*, 1950, *30*, 1, 23-30.

22. Breipohl (W.). — Schleimhautbilder in der Menopause. *Zentr. Für Gyn.*, 1935, *59*, 1998-2003.

23. Brock (D. J.), Cantor (E. B.). — Postmenopausal bleeding and its menagement. A ten year Hospital Survey. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 2, 365-368.

24. Caraven (J.). — Réactivation menstruelle de l'utérus 37 ans et demi après la ménopause. *Gyn. Obst.*, 1950, *49*, 3, 318-320.

25. Carter (B.), Jones (P. P.), Ross (R. A.), Thomas (W. L.). — A bacteriologic and clinical study of pyometra. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 4, 793-805.

26. Champy (C.), Coujard (R.), Demay (H.). — *Ann. d'Endocr.*, 1950, *11*, 3, 195 et 4, 307.

27. Charache. — Les cancers secondaires de l'utérus. *Am. J. of Surgery*, 1941, 152.

28. Chastenet de Géry, Perrot (M.). — A propos d'un cas d'épithélioma malpighien du corps utérin. *Ann. d'Anat. Path.*, 1932, 9, 317-321.

29. Chosson (M.). — Valeur de la biopsie endo-utérine par aspiration dans le diagnostic des cancers du corps utérin. *Marseille Chirurgical*, 1950, *2*, 3, 377-384.

30. Cohen (J. S.), Ingleby (H.), Gayl (J.). — Hemangio-endothelioma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 3, 592-595.

31. Cohen (M.), Gravotta (C. A.). — Sarcoma of the uterus. *Am. J. and Gynecol.*, 1948, *56*, 5, 997-999.

32. Corscaden (J. A.). — Sarcoma of the endometrium. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *61*, 4, 743-754.

33. Corscaden (J. A.), Gusberg (S. B.). — The back-ground of cancer of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *53*, 3, 419-431.

34. Coujard (R.). — Quelques considérations sur le système nerveux autonome utéro-vaginal. *Gyn. Obst.*, 1951, *50*, 3, 270-296.

35. Courty (L.), Delattre (A.), Gaudefroy (M.). — Hyperplasie atypique de l'endomètre et cancer du corps. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *11*, 3, 311-312.

36. Cotte (G.). — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. Masson, édit., 1949.

37. Cotte (G.). — Quelques remarques sur l'utilisation de l'hystérographie dans le diagnostic des hémorragies utérines. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 6, 807-809.

38. Crossen (R. J.). — Advances in practical prevention of gynecologie cancer. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 2, 179-187.

39. Crossen et Crossen. — Diseases of women. St Louis, The c. v. Mosby C°, 1941.

40. Cruz (H.). — Aspectos clinitos del problema del cancer endometrial y œstrogenos. *Obst. y Gynecol. latino-americanas*, 1949, *7*, 67-85.

41. Danforth (D. N.), Evantson. — Sarcoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1950, *59*, 3, 598-608.

42. Davidson (H. B.), Hecht (E. L.), Winston (R. L.). — The significance of abnormal menopausal vaginal smears. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 2, 370-375.

43. Davis (G. H.), Howe (J. S.), French (W. G.). — Leiomyosarcoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 6, 1048-1058.

44. Deelman (H. T.). — Die Histopathologie der Uterusmucosa, Liepzig, 1933.

45. Delannoy (E.), Gautier (P.), Devambez (S.). — Considérations anatomo-cliniques sur une série de cinq fibromes de l'ovaire. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *2*, 3, 318.

46. Delarue (J.), de Brux (J.). — Anatomie pathologique de la tuberculose génitale. *Rapp. au XII^e Congr. Fr. de Gyn.*, 1948.

47. De Voe (R. W.), Randall (L. M.). — Pyometra, a clinical and pathologic study. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 4, 784-789.

48. Douay. — Metrorragies non cancéreuses après la ménopause. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, 144.

49. Dubrauszky (V.). — Nue Gesichts-punkte zur Histogenese, Morphologic, Thecazelltumoren. *Archiv. für Gynäkologie*, 1949, *176*, 726-745.

50. Ducuing (J.). — Précis de cancérologie. Masson, édit., Paris, 1932.

51. Ducuing (J.). — Le fibromyome utérin. Masson, édit., Paris, 1946.

52. Earn (A. A.), Penner (D. W.). — Evaluation of vaginal cytologic smears in diagnosis of uterine cancer. *Canadian Med. Assoc. J.*, 1950, *62*, 4, 344-348.

53. Ewing. — Neoplastic diseases, 4e édit. Sanders Co., Philadelphia, 1940.

54. Falls (F. H.), Ragins (A. B.), Goldenberg (M.). — Clinical and pathological studies of feminizing tumors. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 6, 1107-1119.

55. Faulkner (R. L.). — Endometrial diagnosis. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951 *62*, 2, 321-329.

56. Faulkner (L.), Douglass (M.). — Essentials of obstetrical and gynecological pathology, 2e édit., St Louis, The C. V. Mosby Co, 1949.

57. Fernandez-Colmeiro (J. M.). — Le cancer primitif de l'utérus après la guérison par radiothérapie d'un autre cancer du même organe. *Presse méd.*, 1949, 39, 565-566.

58. Ferret (P.). — The effet of dict on œstrogen inactivation by the liver. *British J. of Exp. Path.*, 1950, XXXI, 5.

59. Finn (W. F.). — Recurrences of endometrial carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1950, *60*, 4, 775-782.

60. Finn (W. F.). — The diagnosis confusion of ovarian metastases from endometrial carcinoma with primary ovarian carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 2, 403-408.

61. Finn (W. F.). — A clinico-pathological classification of endometrial carcinoma based on physical findings, anatomical extent and histological grade. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 1, 1-14.

62. Florentin (P.). — Anatomie pathologique et histopathologie des cancers de l'endomètre. *Rapp. au XIVe Congr. Fr. de Gyn.*, 1950.

63. Florentin (P.), Guillemin (A.). — Tumeurs doubles utéro-ovariennes. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 1228.

64. Fluhmann (C. F.). — Squamous epithelium in the endometrium in benign and malignant conditions. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1928, *46*, 309-316.

65. Franckl (O.). — Contribution à la pathologie et à la clinique des carcinomes ovariens avec remarques sur le cancer métastasique de l'ovaire. *Arch. fur Gynaek.*, 1920, 113, 29-132.

66. Fremont-Smith (M.), Graham (R. H.). — Vaginal smear; its value to internist with report of diagnosis of unsuspected uterine cancer in 4 cases. *J. A. M. A.*, 1948, 137, 921-922.

67. Fremont-Smith (M.), Meigs (J. V.), Graham (R. H.), Gilbert (H.). — Cancer of endometrium and prolonged œstrogen therapy. *J. A. M. A.*, 1946, 131, 805-808.

68. Funck-Brentano (P.), Robert (H.). — Les cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 5-26.

69. Gates (O.), Warren (S.). — Handbook for the diagnosis of cancer of the uterus by the use of vaginal smear., 2e édit., Cambridge, 1948.

70. Gianaroli. — *Riv. Ital. di ginec.*, 1947, *30*, 61-117.

71. Guidoux (A.). — Diagnostic précoce du cancer utérin par l'examen cytologique des sécrétions cervicales. *Presse méd.*, 1947, *32*, 358-359.

72. Guilhem (P.), Bimes (Ch.), Pontonnier (A.). — Nouvelle contribution à l'étude des syndromes fonctionnels génitaux. *Toulouse médical*, 1949, *5*, 239-276 (avec références sur les travaux antérieurs des auteurs).

73. Guilhem (P.), Gouzy. — Les pyométries après traitement du cancer du col de l'utérus par le radium. *Presse méd.*, 1932, *40*, 242-245.

74. Guilleminot. — Sur un cas de sarcome de l'utérus. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 591-592.

75. Graham (W. A.), Failla (S. D.). — Spontaneous occlusive pyometra. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1940, *39*, 1049-1051.

76. Greene (R. R.), Peckham (B. M.). — Carcinogenic cells in the ovary ? *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *61*, 3, 657-659.

77. Greene (R. R.), Suckow (E. E.). — Excessive œstrogens and cervical carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 2, 401-403.

78. Gusberg (S. B.). — Precursors of corpus carcinoma œstrogens and adenomatous hyperplasia. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 6, 905-927.

79. Herrell (W. E.). — Studies on endometrium in association with normal menstrual cycle, with ovarian dysfunctions and cancer of uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1939, *37*, 559-572.

80. Hodgson (J. R.), Dockerty (M. B.), Mussey (R. D.). — Granulosa cell tumor of ovary; clinical and pathologic review of 62 cases. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1945, *81*, 631-642.

81. Hundley (J. M.), Diggs (E. S.), Kardash (T.). — Adenocarcinoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 1, 52-68.

82. Ingram (J. M.), Novak (E.). — Endometrial carcinoma associated with feminizing tumors. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *61*, 4, 774-789.

83. Inguilla (W.). — Facteur endocrinien et hemorragie utérine anormale pendant la période climatérique. *Riv. Ital. di Ginec.*, 1945, 28, 77.

84. Isbell (U. P.), Jewett (J. F.), Allan (M. S.), Hertig (A. T.). — A correlation between vaginal smear and tissue diagnosis in 1.045 operated gynecologic cases. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 4, 576-583.

85. Isidor (R.). — A propos de frottis vaginaux pour le cancer du corps utérin. *Presse méd.*, 1949, 43, 620.

86. Jayle (M.-F.). — Exploration biochimique de la cortico-surrénale. *Rapp. Réunion des Endocrinologistes Langue Fr.*, 1951.

87. Jayle (M.-F.), Mme Vallin (Y.), Bret (J.). — Sur un syndrome d'hyperfolliculinie avec décalcification des femmes castrées. *Ann. d'Endocr.*, 1949, *10*, 3, 268-272.

88. Kannaway (E. L.). — The racial and social incidence of cancer of the uterus. *British J. of Cancer.*, 1948, *11*, 3, 13.

89. Kardash (T.). — Sarcoma of the uterus. Report of 2 cases with generalized metastases. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 3, 566-573.

90. Keller (R.). — Contr'indications à l'hystérosalpingographie. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 6, 958-959.

91. Keller (R.). — Injections vasculaires accidentelles de lipiodol survenant au cours de l'hystérographie. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 1, 27-41.

92. Keller (R.), Burger (P.). — L'adénome corporéal polypeux de la matrone. *La Gynécologie*, 1937, *36*, 5.

93. Keller (R.), Lartigaud (E.). — A propos d'une série de 90 cas de néoplasmes du corps utérin. Diagnostic et traitement. *Bull. Assoc. Gyn. et Obst. de Langue Fr.*, 1950, *2*, 3, 357.

94. Keller (R.), Tavares (J.-F.). — Epithélioma glandulaire de la muqueuse du corps de l'utérus et hyperplasie glandulaire (étude histologique). *Gyn. Obst.*, 1950, *49*, 1, 15-27.

95. Kernodle (J. R.), Cuyler (W. K.), Thomas (W. L.). — The diagnosis of genital malignancy by vaginal smears. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 6, 1083-1089.

96. Knight (W. R.). — Theca-cells tumors of the ovary with a report of fifteen cases and a review of the litterature. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 2, 311-324.

97. Koch (F.). — Développement de cancers et de sarcomes dans les régions génitales après castration par les rayons. *Zeitschif für Geburts. und Gynäk.*, 1949, *131*, 195-212.

98. Kottmeir (H. L.). — Ueber blutungen in der Menopause. *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 1947, XXVII, supplément 6, 1-23.

99. Kraushaar (O. F.), Bradbury (J. T.), Brown (W. E.). — The vaginal smear in population screening for uterine carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 3, 447-456.

100. Kreis (J.). — Hyperplasie glandulaire de la muqueuse utérine chez une dame de 70 ans, après implantation thérapeutique de cristaux d'œstradiol., *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 235-237.

101. Mme Laborde (S.) et Montagnon. — L'hystérographie, méthode de diagnostic de l'étendue des cancers du col utérin. *Sem. des Hôpitaux*, 1949, 2996.

102. Labry (R.), Duroux (P. E.). — Etude clinique, complications et diagnostic du cancer du corps utérin. *Rapp. au XIVe Congrès Fr. de Gyn.*, 1950.

103. Laffargue (P.), Salasc (J.). — Epithélioma du corps utérin et hyperplasie. *Gyn. Obst.*, 1947, *48*, 81-83.

104. Lapeyre (J.-L.). — A propos des adénomes du corps utérin. *Paris médical*, 1931, 1.

105. Lartigaud. — L'apparition de métrorragies après 20 ans de ménopause à la suite d'un traitement par 540 mg. de dipropionate d'œstradiol. *Gyn. Obst.*, 1947, *46*, 3, 323-326.

106. Lévy-Solal (E.) et Morin (P.). — A propos de quelques aspects particuliers du cancer du corps de l'utérus. *Rev. fr. Gyn. et Obst.*, 1945, 5, 161-167.

107. Lindsay (W. S.). — Variations in prognosis of endometrial carcinoma as indicated by histological structure. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1927, *44*, 646-657.

108. Mac Farlane. — Sarcoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1950, *59*, 6, 1304.

109. Mac Kay (D. G.), Robinson (M. D.), Hertig (A. F.). — Histochemical observations of granulosa cells tumors, thecomas and fibromas of the ovary. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 4, 625-639.

110. Magendie, Rouyère, Hénin. — Hématométrie chez une femme ménopausée après implantation d'œstradiol. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 1070.

111. Maille, Duperrat. — Sarcome du chorion cytogène. *Presse méd.*, 1950, *58*, 1, 54.

112. Mayer (L.), Mayer (Ch.). — L'adénocarcinome du corps utérin. *Acta chirurgical belgica*, 1950, *5*, 2, 199-211.

113. Meigs (J. V.). — Tumor of the Female pelvic organs. The Macmillan C°, New-York, 1934, 114-443.

114. Meigs (J. V.). — The vaginal smear. *J. A. M. A.*, 1947, *133*, 2, 75-78.

115. Meigs (J. V.), Graham (R. M.), Fremont-Smith (M.) et collaborateurs. — The value of the vaginal smear in the diagnosis of uterine cancer. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1945, *81*, 4, 337-345.

116. Menge (C.). — Das Korpusadenom der Matrone. *Zentral. für Gynak.*, 1922, *1*, 1-5.

117. Mme Michel. — Deux cas de cancer du corps de l'utérus au début dont un paraît enlevé complètement par curettage. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *11*, 4.

118. Mme Moricard (F.). — Hormonologie sexuelle Humaine. Masson, édit., Paris, 1943.

119. Moulonguet, Doléris. — Les métrorragies après la ménopause dues à une tumeur ou un kyste de l'ovaire. *Gyn. Obst.*, 1930, *15*, 342.

120. Moulonguet, Leveuf. — Un cas de métrorragie sénile due à une tumeur de l'ovaire. *Gyn. Obst.*, 1939, *39*, 1, 237.

121. Monrozies (M.). — Contribution à l'étude de la tuberculose génitale par la biopsie d'endomètre. *Thèse*, Toulouse, 1951.

122. Montgomery (J. B.). — Malignant tumors of the ovary. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *55*, 2, 201-217.

123. Murray (P. M.), Meitzner (G.). — Sarcoma of the uterus; review of sixteen cases 1939 to 1948. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 2, 396-402.

124. Musset, Nuovo (V.). — Une observation de tumeur végétante de l'ovaire reconnue et traitée précocement grâce à la méthode des frottis vaginaux. *Bull. Assoc. Gyn. et Obst.*, 1950, *11*, 4, 408.

125. Neiburgs (H. E.). — Endocrine factors in cancer of cervix uteri. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 1, 93-101.

126. Niosi-Cuismano (G.). — Metrorragie post-climateriche e tumori maligni dell' ovario. La metrorragia como sintoma precoce. *Riv. Ital. di Ginec.*, 1945, *28*, 264-300.

127. Novak (E.). — Gynecology and Female Endocrinology. Boston, 1941, 261-278.

128. Novak (E. J.). — Cancer of uterus. *J. A. M. A.*, 1947, *135*, 199-206.

129. Novak (E.). — Uterine carcinoma in a patient receiving œstrogens. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 3, 688-690.

130. Novak (E.), Anderson. — Sarcoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1937, *34*, 740-761.

131. Novak (E.) et Richardson (E. H.). — Proliferative changes in the senile endometrium. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1941, *42*, 564-577.

132. Novak (E.), Rutledge (F.). — Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *55*, 1, 46-63.

133. Novak (E.), Yui (E.). — Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1936, *32*, 674.

134. Offrett (S. R.). — Relationship of carcinoma of the body of the uterus and of the ovaries. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1932, LIV, 3, 400-404.

135. Palmer (J. P.), Kneer (W. F.), Eccleston (H. H.). — Endometrial biopsy. Comparison of aspiration curettage with conventional dilatation and curettage. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1950, *60*, 3, 671-674.

136. Palmer (J. P.) et Mitchell (R. W.). — Adenocarcinoma of the uterine fundus in identical twins. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 3, 981-982.

137. Palmer (J. P.), Reinhard (M. C.), Sadugor (M. G.), Goltz (H. L.). — A statistical study of cancer of the corpus uteri. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 3, 457-467.

138. Papanicolaou (G. N.), Traut (H. P.). — Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. The Commonwealth Fund., New-York, 1943.

139. Pratt (J. P.). — Bleeding associated with the menopause. *J. A. M. A.*, 1947, *135*, 9, 562-564.

140. Pundel (J. P.). — Les frottis vaginaux et cervicaux. Desoer, éd., Liège, 1950.

141. Randall (C. L.). — Recognition and menagement of the woman predisposed to uterine adeno-carcinoma. *J. A. M. A.*, 1945, *127*, 1, 20-25.

142. Randall (J. H.), Mirick (D. F.), Wieben (E. E.). — Endometrial carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1950, *61*, 3, 596-602.

143. Read (C.-D.). — Lésions malignes du corps utérin et métaplasie. *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 1928, *31*, 8, 1333.

144. Reich (S. B.). — Sarcoma of the uterus; report of 9 cases. *Am. J. Roentg. and Radiumtherapy*, 1949, *61*, 6, 830-838.

145. Riesco (A.). — Le cancer expérimental de l'endomètre, provoqué par l'œstradiol, et ses relations avec la clinique. *Bull. Soc. Chil. de Obst. y Gyn.*, 1946, IX.

147. Rochat (R.-L.). — Métrorragies post-ménopausiques dues à une tumeur fonctionnelle de l'ovaire. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *2*, 2, 146.

147. Rouchy (R.). — Sarcome de l'utérus avec hématométrie. *Gyn. Obst.*, 1948, *47*, 547-549.

148. Rouchy (R.), Bijoux (R.). — Deux observations de tumeur de la granulosa. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *2*, 4, 458-460.

149. Rusterholtz (A.), Georgiev (A.). — Tumeurs malignes du corps utérin se développant après irradiation aux Rx ou Ra institué comme traitement des métrorragies. *Gyn. Obst.*, 1947, *48*, 717.

150. Sampson. — Carcinoma of tubes and ovaries secondary to carcinoma of the body of the uterus. *Am. J. of Path.*, 1934, X, 1, 1.

151. Saffrey, Fabre, Cointe (M.). — Néoplasme du corps utérin. Nécessité de leur recherche systmatique. *Bull. Assoc. Gyn. Obst.*, 1950, *11*, 3, 337.

152. Scheffey (I. C.), Rakoff (A. E.). — Evaluation of cytologic cytology test for uterine cancer. *Med. clinics of North America*, 1948, *32*, 1563-1572.

153. Scheffey (L. C.), Rakoff (A. E.), Hoffman (J.). — An evaluation of the vaginal smear metod for the diagnosis of uterine cancer. *Am. J. Obst. and. Gyn.*, 1948, *55*, 3, 451-460.

154. Schram (M.), Di Palma (S.). — Frottis vaginaux et cervicaux dans la dégénérescence maligne de l'utérus. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1949, *77*, 191-198.

155. Schmitt (J.). — Etude clinique et radiologique des polypes muqueux du corps. *Thèse*, Paris, 1950.

156. Shaw (W.), Dastur (B.). — Association of certains ovarian cells with endometrial carcinoma. *British med. J.*, 1949, juillet, *4619*, 113-117.

157. Sidall (R. S.). — Leiomyofibroma of the uterus and endometrial carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *53*, 846-850.

158. Simonin (J.), Bimes (Ch.). — Conditions biologiques d'apparition du cancer de l'endomètre. Pathologie corrélative. *Rapp. au XIV^e Congrès Fr. de Gynécol.*, 1950, 34-47.

159. Snaith (L.), Williamson (M.). — Pregnancy after the menopause. *J. Obst. and Gyn. of the British Empire*, 1947, *54*, 496-498.

160. Speert (H.). — The endometrium in old age. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1949, *89*, 551-559.

161. Speert (H.). — The time of recurrence of endometrial carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 3, 547-552.

162. Speert (H.), Peightal (T. C.). — Malignant tumor of the uterine fundus subsequent to irradiation for benign pelvic conditions. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *57*, 2, 261-273.

163. Stokes (E. M.). — The association of œstrogenic administration and adeno-carcinoma of the endometrium. *West. J. of Surgery*, 1948, 494.

164. Streicht-Ribeiro (C.). — Altérations morphologiques de la cytologie vaginale dans le cancer du corps utérin. *Presse méd.*, 1949, *43*, 620.

165. Taylor. — Endocrine factors in origine of tumors of uterus. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1944, *16*, 91-107.

166. Taylor (H. C.), Becker (W. F.). — Carcinoma of corpus uteri; end. results of treatment in 531 cases from 1926-1940. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1947, *48*, 129-139.

167. Thornton (W. N.), Carter (J. P.). — Sarcoma of the uterus; a clinical study. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1951, *62*, 2, 294-301.

168. Varangot (J.). — Les tumeurs de la granulosa. *Thèse*, Paris, 1937.

169. Varangot (J.). — Hormonothérapie gynécologique. Bases physiologiques. Pratique clinique. Masson, édit., Paris, 1946.

170. Vass (A.). — Occurence of uterine fundus carcinoma after prolonged œstrogen therapy. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 4, 748-751.

171. De Vedelly (R.). — La biopsie par aspiration, element de diagnostic dans le cancer du corps de l'utérus. *Thèse*, Toulouse, 1950.

172. Vincent, Memorial Hospital. — The cytologie diagnosis of cancer. W. B. Saunders C°, 1950.

173. Wagner (H.). — Métrorragies après la ménopause avec considérations particulières sur l'hyperplasie glandulo-kystique. *Arch. für Gynak.*, 1950, *177*, 4, 460-472.

174. Wexler (D. J.), Birnberg (C. H.), Kurzrok (L.). — Hysterogram in the diagnosis of uterine bleeding. *Am. J. of Surgery*, 1949, *77*, 6, 755-760.

175. Williams (G. A.), Stewart (C. B.). — Aspiration curettage of the endometrium in a cancer clinic. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1947, *54*, 5, 804-808.

176. Woll (E.), Hertig (A. T.), Smith (G. Van S.), Jonhson (L. C.). — Te ovary in endometrial carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 4, 617-683.

177. Yue (H. S.), Riley (G. M.), Miller (N. F.), Sharenberg. — The application of a silver carbonate stain for the diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear method. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1948, *56*, 3, 468-476.

178. Zeit (P. R.). — Myomas during and after the menopause. *Am. J. Obst. and Gynecol.*, 1949, *58*, 1, 153-158.

179. M^lle^ Zwirn (H.). — Contribution à l'étude de la valeur de la biopsie endo-utérine par aspiration à la sonde de Novak dans le diagnostic du cancer du corps utérin. *Thèse*, Marseille, 1951.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos. 7

Introduction. 9

Définitions et matériel d'étude. 11

Chapitre premier. — **Données statistiques**. 13

I. Diverses statistiques. 13

II. Statistique personnelle. 15

Chapitre II. — **Histologie de l'endomètre ménopausique**. 21

I. Généralités. 21

II. Atrophie typique de l'endomètre. 25

III. Atrophie kystique de l'endomètre. 26

Chapitre III. — **Tumeurs malignes**. 31

I. *Epithéliomas*. 32

A) Classification histologique des épithéliomas. 34

1. Adénome malin. 35

2. Epithélioma cylindrique monomorphe. 37

3. Epithélioma cylindrique polymorphe. 39

4. Epithélioma malpighien. 43

5. Epithélioma à cellules claires. 44

6. Epithélioma atypique. 47

7. Epithélioma secondaire. 50

B) Discussion sur les difficultés du diagnostic histologique. 53

C) Cytodiagnostic du cancer du corps. 58

D) Conditions d'apparition des cancers de l'endomètre. 64

1. Influence œstrogène. 64

Faits cliniques. 64

Faits expérimentaux. 66

Interprétation. 67

2. Influence des autres facteurs cancérigènes sur l'endomètre. 69

II. *Sarcomes* 71

a) Sarcomes de l'endomètre 71
1. Sarcome du chorion cytogène 71
2. Lymphoblastome 74

b) Sarcomes du myomètre 75
1. Léiomyosarcome 75
2. Hémangiosarcome 80

CHAPITRE IV. — **Tumeurs bénignes** 81

1. Polypes 81
2. Fibromes 84

CHAPITRE V. — **Lésions inflammatoires** 91

1. Endométrite banale 91
2. Endométrite avec pyométrie 92
3. Endométrite tuberculeuse 93
Spécificité des images histologiques 95

CHAPITRE VI. — **Métroses** 101

1. *Aspects de l'endomètre* 101
a) Endomètre hypofolliculinique 101
b) Endomètre folliculinique 101
c) Endomètre hyperfolliculinique 102
d) Endomètre folliculino-lutéinique 102

2. *Etiologie* 102
a) Reprise transitoire de la fonction ovarienne 103
b) Tumeurs ovariennes 104
1. Tumeurs féminisantes de l'ovaire 104
2. Tumeurs non endocriniennes 107
c) Traitements hormonaux 109
d) Dysendocrinies 110

CHAPITRE VII. — **Déductions pratiques** 111

1. *Le symptôme « métrorragies »* 112
2. *Les signes d'accompagnement* 113
a) Les pertes blanches 113
b) Les douleurs 113
c) L'état général 113

3. *Les résultats de l'examen gynécologique*..... 113
4. *Le diagnostic différentiel*..... 115
5. *Les examens spéciaux*..... 116
a) L'hystérographie..... 117
b) Les frottis vaginaux..... 118
c) Le curettage-biopsique et la biopsie par aspiration. 119
6. *La « conduite à tenir »*..... 122

Conclusion..... 125

Bibliographie..... 127

LES ARTISANS DE L'IMPRIMERIE
DOULADOURE
9, rue des Gestes, Toulouse